



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE NOVAS MOLÉCULAS
TERAPÊUTICAS: TENDÊNCIAS NA IF**

Trabalho submetido por
Helena Nogueira da Silva Simões
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2013



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE NOVAS MOLÉCULAS
TERAPÊUTICAS: TENDÊNCIAS NA IF**

Trabalho submetido por
Helena Nogueira da Silva Simões
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Miguel Garcia

Outubro de 2013

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente a Deus que é Força, Vida, Luz e Paz.

Aos meus pais, Jorge e Fátima, que foram meus maiores inspiradores e grandes exemplos de persistência e determinação.

Aos meus prezados irmãos Flávia e Henrique que estiveram sempre presentes nesta fase da minha vida.

Ao Paulo pela compreensão e apoio nos momentos mais difíceis.

A todos amigos e familiares.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela força, sabedoria e paz neste percurso.

Aos meus pais pelos vários conselhos e palavras de conforto nos momentos mais difíceis.

Ao Paulo pelo carinho, atenção e paciência. Pelo seu apoio para eu conseguir alcançar meus sonhos e objectivos. Seu companheirismo durante os anos do curso me mostraram como é importante ter pessoas que nos amparam nos momentos difíceis e que se regozijam nos momentos de alegria.

Ao Professor Doutor Miguel Garcia pelo apoio, disponibilidade e orientação durante esta fase final.

A todos os Professores, Doutores e funcionários do Instituto Superior de Saúde Egas Moniz.

Aos amigos Darleia, Tiago, Joana, Cristiana, Christelle e António que me apoiaram e fizeram com que esta jornada se tornasse mais agradável e menos árdua.

Aos meus nobres colegas de curso, com quem tive a oportunidade de aprender e conviver.

A todos os meus amigos e parentes que me apoiaram e acompanharam cada etapa que foi ultrapassada, os quais vou sempre levar dentro do meu coração.

Muito Obrigada!

Resumo

O desenvolvimento clínico de novas moléculas enfrenta desafios que devem ser ultrapassados para que se possam obter melhores resultados. Esses desafios apresentam-se em várias vertentes. Por exemplo, todos os dias surgem novas doenças que urge combater, o tempo que demora a desenvolver novas moléculas é longo, os valores gastos com ensaios clínicos são muito elevados e as diferenças entre seres humanos fazem com que cada novo medicamento não seja uma perfeita terapêutica universal.

Descobertas como a da penicilina foram um grande avanço para a medicina e para a indústria farmacêutica. Surgindo posteriormente vários outros medicamentos que resolveram de forma revolucionária problemas antes sem resolução. Hoje em dia a sociedade depara-se com doenças do foro psicológico e com doenças crónicas, levando a um regredir social acentuado e a degradação da qualidade de vida das pessoas.

Actualmente, verifica-se um novo paradigma de desenvolvimento clínico de novas moléculas. Este cenário é resultado dos novos percursos que as indústrias farmacêuticas têm vindo a perseguir. Deixando de ser estas a fazer todo o processo de desenvolvimento de novas moléculas e passando a angariar recursos e contribuições em entidades externas.

Numa perspectiva para o futuro, pretende-se perceber o que será a terapêutica vindoura e como poderá a indústria farmacêutica resolver as questões terapêuticas que hoje se colocam, de uma maneira objectiva, diligente e definitiva.

Palavras-chave: Desenvolvimento clínico; indústria farmacêutica; novo paradigma, perspectiva futura.

Abstract

The clinical development of new molecules faces challenges that must be overcome to get better results. These challenges manifest themselves in several ways. For example, every day arise new diseases that medicine must combat. The time it takes to develop new molecules is long, the expenses with clinical trials are very high and differences among humans make each new drug not a perfect universal therapy.

Discoveries like penicillin were a breakthrough for medicine and the pharmaceutical industry. Later, several other medicines aroused to solve problems in a revolutionary way. Nowadays, society faces several psychological disorders and chronic illness, leading to a sharp social regress and degradation of people's quality of life.

Currently there is a new paradigm in clinical development of new molecules. This scenario is the result of new pathways that pharmaceutical companies have been pursuing. Pharmaceutical companies are no longer doing all the phases in the development of new molecules but they look for resources and contributions in external entities.

In a future perspective we intend to understand what is coming and how will medicines resolve the pharmaceutical therapeutic issues that arise today, in an objective, diligent and definitive manner.

Key words: Clinical development; chronic illness; pharmaceutical industry; new paradigm.

Índice

1.	Introdução	10
2.	Desenvolvimento de Fármacos (moléculas)	12
2.1.	Descoberta do Fármaco	13
2.2.	Ensaio Pré-Clínico	14
2.3.	Fase 0	15
2.4.	Ensaio Clínico	16
2.4.1.	Evolução de Ensaio Clínico até os dias de hoje	16
2.4.2.	Definição Ensaio Clínico	19
2.4.3.	Fases dos Ensaio Clínico	20
2.4.4.	Importância de Ensaio Clínico	21
2.4.5.	Estruturas de Regulação	22
2.4.6.	Eventos Adversos em Ensaio Clínico	26
2.4.7.	Insucesso e Limitações dos Ensaio Clínico	29
2.4.8.	Princípios Éticos;	30
3.	Indústria Farmacêutica - IF	33
3.1.	Indústria Farmacêutica e Gestão/Organização	36
3.2.	Contract Research Organizations - CROs	37
3.3.	Contract Manufacturing Organizations - CMOs	41
4.	Perspectivas Futuras: Ensaio Clínico e Indústria Farmacêutica	44
4.1.	Medicamentos Órfãos	44
4.2.	Doenças Negligenciadas	47
4.3.	Terapias Inovadoras	49
4.4.	Doenças agudas vs. crônicas	53
4.5.	Fármacos prioritários	53
4.6.	Fármacos em <i>Pipeline</i>	55
4.7.	<i>Open innovation</i>	61
4.8.	Licenças e Desenvolvimento clínico	64
4.9.	Parcerias	66
4.10.	Mercados Emergentes e os Ensaio Clínico	69
4.11.	Desenvolvimento Clínico e Políticas do Futuro na IF	74
4.12.	Perspectivas de Investimentos	74
4.13.	Tendências Futuras	78
5.	Conclusão	81
6.	Bibliografia	84

Índice de Figuras/Tableas

Figura 1.....	13
Figura 2.....	33
Figura 3.....	34
Figura 4.....	39
Figura 5.....	43
Figura 6.....	47
Figura 7/ Tabela 1.....	54
Figura 8.....	55
Figura 9.....	56
Figura 10.....	59
Figura 11.....	66
Figura 12.....	70
Figura 13.....	76
Figura 14.....	77

Lista de Abreviaturas/Acrónimos

AE	<i>Adverse Events;</i>	DNDi	<i>Drug Neglected Disease;</i>
AIM	Autorização Introdução no Mercado;	DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica;
CAGR	<i>Compounded anual growth rate;</i>	DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas;
CAMD	Coalition Against Major Diseases;	EFINTD	<i>European Foundations Initiative for African Research into Neglected Tropical Diseases;</i>
CAT	<i>Committee for Advanced Therapies;</i>	EMA	<i>European Medicines Agency;</i>
CBER	<i>Center for Biologicals Evaluation and Research;</i>	EUA	Estados Unidos da América;
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research;</i>	FDA	<i>Food and Drug Administration ;</i>
CEIC	Comissão de Ética para Investigação Clínica;	FSP	<i>Functional Service Provider;</i>
CHMP	Comité dos Medicamentos para Uso Humano;	GCP	<i>Good Clinical Practice;</i>
CMO	<i>Contract Manufacturing Organization;</i>	GHI	<i>Global Health Initiative;</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products;</i>	GLP	<i>Good Laboratory Practice;</i>
CRO	<i>Contract Research Organization;</i>	GMP	<i>Good Manufacturing Practice;</i>
CTA	<i>Clinical Trail Authorisation;</i>	GSK	<i>GlaxoSmithKline;</i>
CYP	Enzima que constitui a família do citocromo P450;	HTS	<i>High-throughput screening;</i>
		ICH	<i>International Conference on Harmonization;</i>
		IDMC	<i>Independent Data Monitoring Committee;</i>

IMI	Iniciativa para Medicamento Inovadores;	ONG	Organização Não Governamental;
IND	<i>Investigational Exemption to a New Drug Application;</i>	OTC	<i>Over-the-counter;</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.;	PhrMA	<i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i>
I&D	Investigação e Desenvolvimento;	PMDA, KIKO	<i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency;</i>
MC	Comité de Monitorização	PPP	Parcerias Público-Privado;
MHLW	<i>Ministry of Health Labour and Welfare;</i>	PSTC	<i>Predictive Safety Testing Consortium;</i>
MMV	<i>Medicine for Malaria Venture;</i>	RAM	Reacções Adversas a Medicamentos;
NDA	<i>New Drug Application;</i>	SAE	<i>Serious Adverse Event;</i>
NIH	<i>National Institutes of Health;</i>	SOP	<i>Standard Operating Procedure;</i>
NME	Novas Entidades Moleculares;	TDR	<i>Research and Trainig in Tropical Diseases;</i>
OI	<i>Open Innovation;</i>	UE	União Europeia;
OMS	Organização Mundial de Saúde;	USAID	<i>United States Agency for International Development;</i>

1. Introdução

O desenvolvimento de novos fármacos é dividido em várias etapas, sendo elas: Pré-descoberta do alvo terapêutico; Descoberta do fármaco; Ensaios Pré-clínicos; Ensaios Clínicos e comercialização. O processo de desenvolvimento de novos fármacos é longo, dura de 12 a 14 anos e é bastante dispendioso.

Os ensaios clínicos são parte do processo de desenvolvimento de novos fármacos. Estes são uma fasquia importante na I&D, com elevado valor, tanto financeiro como em termos de garantias de que o novo fármaco a ser desenvolvido é seguro e eficaz. Os ensaios clínicos envolvem testes dos fármacos em seres humanos e são constituídos por quatro fases, denominadas I, II, III, e IV. Na fase I determina-se a segurança do fármaco, na fase II a eficácia, na fase III avalia-se a segurança e eficácia e na fase IV faz-se a monitorização do fármaco já em comercialização. De fase para fase aumenta o número de indivíduos nos quais o fármaco é testado. Para que a realização de um ensaio clínico possa ser aprovado e para que tenha garantia, este deve estar de acordo com alguns requisitos, sendo estes, determinadas legislações e normas. As agências reguladoras (INFARMED; EMA; FDA; PMDA) são responsáveis por garantir que os ensaios clínicos estão de acordo com tais requisitos.

Os ensaios clínicos podem apresentar alguns eventos adversos que, algumas vezes, podem ser graves. Estas situações levam a insucesso de um ensaio clínico e por vezes anulação do ensaio. Portanto, os ensaios devem seguir princípios éticos para garantia da protecção da saúde dos participantes e dos direitos humanos em geral.

A indústria farmacêutica tem-se desenvolvido ao longo do tempo. Com momentos mais gloriosos e momentos mais agitados, com mudanças de paradigmas, tais como no momento actual. O desenvolvimento de novos fármacos, hoje em dia, é extremamente oneroso e longo, associado à incerteza que caracteriza qualquer processo de I&D, exigindo da indústria farmacêutica grande disponibilidade financeira. Assim, a indústria farmacêutica deve buscar estratégias para colmatar estas dificuldades, como por exemplo, atribuindo a realização de tarefas especializadas a empresas externas (*outsourcing*) e fomentando a cooperação com universidades e empresas de biotecnologia.

Numa perspectiva futura, espera-se que a indústria farmacêutica em colaboração com outras entidades (CROs, CMOs, Governos, Universidades, empresas de Biotecnologia, etc.,) possa trazer para o mercado medicamentos inovadores para o tratamento de doenças, tais como a diabetes, alzheimer, asma, DPOC, problemas do foro psicológicos e cancro. A pesquisa de tratamentos para doenças raras e negligenciadas tem sido fomentadas por governos e organizações sem fins lucrativos. Também nesta área as empresas farmacêuticas têm desempenhado um papel relevante (e.g., Vacina da Malária lançada pela GSK).

Com novas tecnologias, o desenvolvimento de novos fármacos poderá tornar-se mais facilitado. Métodos de diagnósticos inovadores como, por exemplo, biomarcadores, podem contribuir para acelerar a chegada de fármacos ao mercado.

Para manter a atratividade para o seu financiamento, a indústria farmacêutica deve estar em constante evolução e com um valioso *pipeline* de fármacos. Uma forma de valorizar o *pipeline* das indústrias farmacêuticas é através de aquisição de patentes, com compras de licenças e/ou com parcerias com as empresas de biotecnologia e universidades que, frequentemente, estão focadas em fases mais precoces do desenvolvimento de novos fármacos.

Um outro caminho que a indústria farmacêutica tem vindo a seguir é o reconhecimento de mercados emergentes para desenvolvimento clínico de novas moléculas. Países como a China e a Índia têm populações e competências técnicas que atraem a indústria farmacêutica para a realização de ensaios clínicos. Nestes mercados é possível recrutar rapidamente um elevado número de voluntários para participação nos ensaios clínicos. Outros factores de atração, são os custos mais baixos e as regulamentações que, por vezes, exigem menos burocracia. Uma outra razão para atratividade dos países emergentes é o desenvolvimento financeiro que têm apresentado. Uma grande parte da população destes países passou a ter recursos para aceder a medicamentos básicos.

Assim o desenvolvimento clínico de novas moléculas tem muitos aspectos a serem considerados. Para que surjam no mercado novas entidades moleculares é necessária a conjugação favorável de muitos factores. Nos últimos anos, tem-se assistido ao lançamento de fármacos destinados a pequenos e valiosos nichos de mercado.

2. Desenvolvimento de Fármacos (moléculas)

Na História da Humanidade os medicamentos foram frutos do acaso, da experimentação, da tentativa e erro de alquimistas, médicos e curiosos. No entanto, só se fala de investigação clínica já no século XX. Acompanhando o desenvolvimento do pensamento e método científico, a investigação no campo da doença e do seu tratamento foi sofrendo transformações profundas (A. Macedo, 2010a).

Assim sendo, os fármacos têm representado uma grande revolução na medicina, convertendo doenças que eram antes fatais ou debilitantes em situações controláveis. Actualmente, nas primeiras etapas do desenvolvimento de novos fármacos está a descoberta ou síntese de uma potencial nova molécula de fármaco e ao mesmo tempo a compreensão da sua interação com alvos biológicos apropriados (Katzung, 2007).

Os investigadores partem de um problema e tentam obter uma resposta que o solucione. Avalia-se o que já existe para a situação ou problemas similares, o tipo de alteração que seria possível efectuar num dado composto já existente para o tornar mais eficaz ou mais seguro face ao novo contexto. Assim, surgem moléculas que são semelhantes a outras já existentes, mas com alterações estruturais como se fossem um modelo mais avançado de um produto já existente. Porém, a procura de resposta para a cura de novas doenças pode ser mais promissora. Em situações em que não é possível modificar/adaptar uma molécula que já exista, é necessário começar do princípio, isto é, explorar o mecanismo subjacente à doença ou ao sintoma para desenvolver um novo fármaco. (A. Macedo, 2010a)

O desenvolvimento de um novo fármaco é dividido em várias etapas ou estágios, a saber: (1) Pré-descoberta do alvo terapêutico; (2) Descoberta de um composto com actividade terapêutica; (3) ensaios pré-clínicos; (4) ensaios clínicos e (5) comercialização (Figura 1). O processo de introdução de um novo fármaco na terapêutica é longo, dura de 12 a 14 anos e é bastante oneroso, tendo uma pequena probabilidade de sucesso. De cada 100.000 novos compostos descobertos, apenas 250 são submetidos aos ensaios pré-clínicos e apenas 5 passam a ensaios clínicos. No fim, estima-se que apenas uma destas moléculas chegue ao mercado (Ferreira, Polli, Oshima-Franco, & Fraceto, 2009).

Estágio Inicial			Desenvolvimento Clínico	Comercialização
Pré- Descoberta	Descoberta	Ensaio Pré-Clínicos	Ensaio Clínico	
Compreender Doença Identificação do alvo terapêutico	Encontrar molécula promissora (<i>lead compound</i>) • Testes de Segurança • Otimização	Teste <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> • Segurança • Eficácia • Mecanismo Farmacocinética Farmacodinâmica	<p>Fase I (Segurança Fármaco)</p> <p>Fase II (Eficácia Fármaco)</p> <p>Fase III (Segurança e Eficácia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aprovação • Registo NDA (FDA; EMA, etc.) • AIM <p>Fase IV Farmacovigilância</p>
3-6 anos			4-6 anos	0,5-2 anos

Figura 1: Esquema de Desenvolvimentos de Novos Fármacos. NDA (New Drug Application).

Fonte: Adaptado a partir de ("Drug development," 2013).

Os elevados custos que estão envolvidos na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, promovem o desenvolvimento de *Blockbusters*¹ (Katzung, 2007). As despesas de desenvolvimento clínico e a relação de sucesso têm aumentado exponencialmente. Hoje em dia, o custo de desenvolvimento de uma nova molécula é estimado em cerca de 1,2-2 mil milhões de dólares. Neste cenário muito competitivo, é preciso ser ainda mais eficiente do que no passado. É por isso que existem várias iniciativas em toda indústria para simplificar e melhorar a eficiência na gestão de desenvolvimento de novos fármacos e, em especial, nos processos de ensaios clínicos (Garcia, 2013).

2.1. Descoberta do Fármaco

A descoberta da maioria dos novos fármacos recorre às seguintes abordagens (Katzung, 2007):

¹ *Blockbuster* – Campeão de vendas (*Dicionário inglês-português*, 2003). Um produto no topo da classificação de vendas (A. Macedo, 2010d).

- Identificação ou Elucidação de um novo alvo farmacológico;
- Planeamento racional a partir de um novo fármaco baseado na compreensão de mecanismo biológicos, estrutura do receptor e estrutura da molécula em causa;
- Modificação química de uma molécula conhecida;
- *Screening* da actividade biológica de grande quantidade de produtos naturais, bancos de entidade químicas anteriormente descobertas e grande colecção de péptidos, ácidos nucleicos e outras moléculas orgânicas;
- Biotecnologia e clonagem usando genes para produzir peptídios e proteínas. As pesquisas continuam a focalizar a descoberta de novos alvos e abordagens a partir de estudos genómicos, proteómicos, com ácidos nucleicos e farmacologia molecular para terapia medicamentosa. Aumentar significativamente o número de alvos de doença úteis deverá ser um impulso positivo para fármacos novos e aperfeiçoados.
- Combinação de fármacos conhecidos para obter efeitos aditivos ou sinérgicos e reposicionar fármacos conhecidos para um novo uso terapêutico.

Hoje em dia, ensaios *high-throughput screening* (HTS) têm sido amplamente empregue para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. São ensaios robotizados, que permitem triagens *in vitro* de uma grande quantidade de compostos. Permitindo uma rápida análise na identificação de compostos bioactivos com aplicação química e biológica (Guimarães, Momesso, & Pupo, 2010). Os teste envolvem um elevado número de compostos que actuam sobre um elevado número de alvos, tipicamente, alguns milhares de compostos podem ser testados em simultâneo em 30 a 50 testes biológicos (Patrick, 2009a).

2.2. Ensaios Pré-Clínicos

Os ensaios pré-clínicos são uma das fases mais dispendiosas em termos financeiros e de tempo. E muitos fármacos ficam pelo caminho (Pieroni, Capanema, Reis, Souza, & Silva, 2009).

Estes ensaios visam identificar, numa fase precoce de desenvolvimento, compostos com problemas de segurança ou de eficácia. Desta forma estes compostos são abandonados ainda nesta etapa, o que representa um importante filtro para as fases seguintes (Pieroni et al., 2009). Assim os ensaios pré-clínicos compreendem: testes de toxicidade; estudo

de metabolismo dos fármacos; testes de estabilidade, farmacologia e formulação (Patrick, 2009b).

Os ensaios pré-clínicos asseguram que, antes de ser administrado ao ser humano qualquer fármaco deverá ter sido aprovado nos seguintes requisitos:

- Composição química, método de preparação e o grau de pureza bem estabelecidos;
- Teste de toxicidade aguda e prolongamento por doses repetidas (segurança) em diferentes espécies animais;
- Realização de completa análise patológica em diversos órgãos de animais, especialmente rins e fígado;
- Conhecimentos acerca da sua absorção, excreção, concentração nos tecidos, etc.;
- Possível interação com outros fármacos e alimentos.

(Calixto & Jr, 2008).

Assim, o objectivo dos ensaios pré-clínicos é limitar o risco sempre que uma nova molécula vai ser testada como medicamento em seres humanos. No desenvolvimento de novas moléculas, a transição dos ensaios pré-clínicos para ensaios clínicos, deve ser concebido o mais cedo possível, sem riscos, sem problemáticas e de forma mais económica (Rao & Srinivas, 2011).

Os investigadores realizam testes *in vitro* e *in vivo*. Os testes *in vitro* são realizados em laboratórios, geralmente concebidos em tubos de ensaios e provetas (Rao & Srinivas, 2011). São testes realizados em tecidos específicos, células ou enzimas, executados para determinar se o fármaco interage com o alvo. Já os testes *in vivo* são feitos em animais e visam testar as propriedades farmacocinéticas do fármaco (Patrick, 2009a).

2.3. Fase 0

Em 2006 despontou uma tendência para a introdução de uma nova fase de estudo, intermédia aos ensaios pré-clínicos e à fase I dos ensaios clínicos, a chamada Fase 0 (zero). Nesta fase testa-se o efeito em seres humanos de microdosagem do fármaco em estudo. Há quem mencione que esta fase pode tornar-se um instrumento importante para

estudar alguns elementos essenciais da farmacologia humana, porém esta fase tem sido pouco utilizada (Karlberg & Speers, 2010) e é uma fase que ainda não está em vigor.

Nesta fase um número reduzido de voluntários humanos recebe pequenas doses do produto em estudo, controlando, assim, o risco de toxicidade. O objectivo com esta fase é identificar a distribuição do medicamento pelo organismo, descrever o metabolismo e evitar ensaios clínicos de fase I e II para os fármacos com propriedades farmacológicas desfavoráveis. (Karlberg & Speers, 2010).

Alguns autores mencionam que, com a microdosagem haverá uma maior contribuição para o desenvolvimento de fármacos mais inteligentes, permitindo primeiro a obtenção de dados humanos. Como resultado, a seleção dos fármacos que passam à fase I tornar-se-á mais baseada nas reacções do organismo humano ao fármaco e portanto, mais previsível (Garner & Lappin, 2006). Há quem defenda que a utilização da fase 0 reduz custos globais de desenvolvimento de novos medicamentos (Karlberg & Speers, 2010).

2.4. Ensaaios Clínicos

Após a realização dos ensaios pré-clínicos e sua respectiva aprovação, os fármacos passam a ser testados de forma controlada em seres humanos. Recorre-se habitualmente a grupos de voluntários saudáveis e de doentes.

Os ensaios clínicos são necessários, uma vez que os modelos animais e de cultura de células não replicam na totalidade o funcionamento do corpo humano.

2.4.1. Evolução de Ensaaios Clínicos até os dias de hoje

Em 1747, James Lind realizou aquele que se pode considerar o primeiro estudo clínico controlado, e concluiu que laranjas e limões eram o tratamento mais eficaz contra o escorbuto, tendo comparado a ingestão de citrinos com a ingestão de sidra, ácido sulfúrico, vinagre, noz-moscada e água do mar. Porém essa recomendação levou vários anos a ser aceite pela Marinha Real Britânica (A. Macedo, 2010a).

A investigação clínica, tal como a conhecemos, deve-se, em grande parte, ao contributo de James Lind. Em meados do século XVIII muitas tripulações foram dizimadas devido ao escorbuto. James Lind, que era um cirurgião da Royal Navy, navegava a bordo do Salisbury quando a situação se repetiu. Doze marinheiros de uma tripulação de 30-40 membros sofriam de escorbuto.

Em Maio de 1747, Lind céptico aos tratamentos da época, mas sem outros recursos, propõe um desafio verdadeiramente inovador para época. Dividiu os 12 marinheiros doentes em seis grupos de dois e deu a cada grupo tratamentos diferentes, sendo prescrito a um dos grupos 2 laranjas e 1 limão por dia e aos outros grupos tratamento que incluíram água do mar, vinagre, purgante, cidra elixir de vitriol... Uma semana depois verificou-se que estes dois marinheiros estavam francamente melhores enquanto o estado clínico de todos os outros se degradava diariamente (A. Macedo, 2010a).

No período entre a primeira e segunda guerra mundial, um acidente ocorrido nos Estados Unidos da América (EUA), onde 76 pessoas morreram envenenadas após o uso de sulfonamida contendo 72% de dietilglicol como solvente, levou Ceiling e Cannon a sugerir os princípios básicos para a realização dos ensaios clínicos para novos medicamentos, o que conduziu ao estabelecimento do Código de *Nuremberg*, que ainda hoje é válido. Assim, foi estabelecida a utilização de voluntários, para a realização dos estudos clínicos e, consequentemente a necessidade de criar comités de ética em pesquisa clínica. Surgiram então, os estudos clínicos conhecidos como fase I, II e III, necessários para avaliação de segurança e da eficácia de um novo medicamento (Calixto & Jr, 2008).

No entanto, a nova era dos ensaios clínicos teve início em 1948, quando um grupo de peritos publicou os resultados de um estudo encomendado pelo *Medical Research Council*, com o objetivo de avaliar o efeito terapêutico da estreptomicina na tuberculose pulmonar. Foi devido aos esforços de Austin Bradford Hill que nasceu o primeiro ensaio clínico controlado e “randomizado”, em que dados submetidos a análise estatística permitiram tirar conclusões acerca da eficácia e segurança de um medicamento (Veloso, 2009). Este ensaio é notável devido ao grau de precisão e cuidados exercidos no planeamento, execução e descrição. Sendo estas algumas das principais características desejadas para os ensaios clínicos dos dias de hoje (Rocha, Alves, Castro, & Costa, s.d.).

Entretanto, o grande acidente ocorrido em vários países com o uso clínico da talidomida, utilizada durante os primeiros meses da gestação, que resultou no nascimento de milhares de crianças com ausência de vários membros (focomelia), levou a FDA (*Food and Drug Administration*), em 1962, a estabelecer que antes do uso

clínico ou da realização de publicidade de um novo fármaco, o fabricante deve provar não somente a sua eficácia, mas principalmente a sua segurança. A partir daí, a maioria dos países passou a adotar esses mesmos critérios e os medicamentos passaram a ser submetidos a um rigoroso processo de análise, antes da sua aprovação e posterior uso clínico (Calixto & Jr, 2008).

Hoje em dia, os ensaios clínicos são o método uniformemente aceite como o mais rigoroso processo para a avaliação da eficácia de procedimentos terapêuticos. Considera-se o ensaio clínico randomizado e com *double blinding*² como método padrão de avaliação das intervenções terapêuticas. Conferindo melhor evidência da eficácia de uma determinada intervenção terapêutica, tornou-se obrigatório ter este tipo de estudos como base de justificação na utilização de determinados tratamentos (Rocha et al., s.d.).

Quando o fármaco é considerado pronto para ser testado em seres humanos, os investigadores apresentam os resultados dos estudos científicos e pré-clínicos à autoridade reguladora competente (Katzung, 2007).

Nos EUA esta informação é apresentada à FDA num documento confidencial denominado IND (*Investigational Exemption to a New Drug Application*) (Patrick, 2009b).

Na Europa qualquer ensaio clínico com medicamentos requer um documento de autorização denominado CTA (*Clinical Trial Authorisation*). Esta autorização é requerida à autoridade competente do Estado-Membro da União Europeia em que o ensaio clínico vai ser realizado (Kuchinke & Ohmann, 2009).

Estes documentos devem incluir:

1. Informações sobre a composição e fonte do fármaco;
2. Informações químicas e de fabricação;
3. Dados dos ensaios pré-clínicos;
4. Planos e Protocolos clínicos propostos;
5. Nome e credenciais dos médicos que conduzirão os ensaios clínicos;

² *Double blinding* – Estudos em que nem os participantes nem os investigadores têm conhecimento da intervenção (i.e., medicamento ou placebo). O objectivo é eliminar resultados induzidos pelas crenças prévias dos participantes (Friedman et al., 2010c).

6. Compilação dos dados essenciais relevantes para o estudo do fármaco no homem e disponíveis para os pesquisadores;
7. Parecer dos comités de ética;

(Katzung, 2007)

A autoridade reguladora competente avalia a informação do protocolo e decide se os ensaios clínicos podem ser iniciados (Patrick, 2009b). De uma maneira geral são necessários 4 a 6 anos de testes clínicos para reunir e analisar todos os dados necessários à autorização para comercialização (Katzung, 2007).

2.4.2. Definição Ensaio Clínicos

A definição de Ensaio Clínico segundo a Lei n.º46/2004, de 19 de Agosto, é “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva inocuidade e/ou eficácia”.

A realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é regulada pelo regime jurídico estabelecido na mesma Lei, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril (“Ensaio Clínicos,” 2013).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, um ensaio clínico é qualquer pesquisa que prospectivamente atribui participantes humanos ou grupos de seres humanos para uma ou mais intervenções de saúde para avaliar os efeitos sobre os resultados na saúde. Os ensaios clínicos também podem ser referidos como ensaios de intervenção. As intervenções incluem, mas não estão restritos aos fármacos, células e outros produtos biológicos, podendo incluir procedimentos cirúrgicos, procedimentos radiológicos, aparelhos, tratamentos comportamentais, mudança no processo de atendimento, cuidados preventivos, etc., (“International clinical trials registry platform,” 2013).

2.4.3. Fases dos Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos são divididos em quatro fases, sendo elas:

Fase I – Nesta fase os efeitos do fármaco são estabelecidos em função da dosagem. São ensaios que ocorrem em um pequeno número de voluntários saudáveis, na ordem das dezenas de pessoas. O objectivo nesta fase é encontrar a dose máxima tolerada, sendo projetado de forma a evitar toxicidade grave (Katzung, 2007). Quando se espera que o fármaco apresente toxicidade significativa, como é o caso da terapêutica contra o cancro ou a SIDA, os pacientes voluntários portadores da doença são habituais nesta fase, em vez de voluntários saudáveis. Os ensaios da Fase I são realizados para determinar se os seres humanos apresentam resposta ao fármaco significativamente diferentes da resposta dos animais (ensaio pré-clínico) e para estabelecer os limites prováveis de segurança da dosagem. Esta fase dura cerca de um ano (Patrick, 2009b).

Fase II – O fármaco é estudado em pacientes com a doença alvo para determinar a sua eficácia (Katzung, 2007). O número de pacientes é da ordem da centena de pessoas, estendendo-se habitualmente por dois anos. A fase II pode ser ainda dividida em Fase IIa e Fase IIb. A fase IIa envolve um limitado número de pacientes, verifica a eficácia clínica e determina se há efeitos secundários evidentes. A fase IIb envolve um maior número de pacientes e determina a dose e o intervalo terapêutico (Patrick, 2009b).

Fase III – O fármaco é avaliado num número maior de pacientes com a doença alvo, em algumas vezes milhares, com o objetivo de estabelecer a sua segurança e eficácia. Utiliza informações reunidas nas fases I e II. Os estudos de fase III podem ser difíceis de projetar e executar e em geral são dispendiosos devido ao grande número de pacientes envolvidos e ao volume de dados que devem ser coletados e analisados (Katzung, 2007). Por vezes, os ensaios fase III são divididos em fase IIIa, que são estudos de fase III conduzidos antes da obtenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento e fase IIIb após a finalização dos ensaios clínicos que levaram à submissão do pedido de AIM. Estes ensaios decorrem enquanto a submissão regulamentar para introdução no mercado está em preparação ou em avaliação na Agência Regulamentar (e.g., INFARMED em Portugal). As razões subjacentes à condução destes ensaios clínicos relacionam-se com a extensão da indicação e comparação dos benefícios em relação a fármacos já comercializados (Patrick, 2009b). Nesta fase pode demonstrar-se que o medicamento é seguro e eficaz em populações e

doenças diferentes das indicadas na aprovação inicial. Como sejam, por exemplo, pacientes em subgrupos especiais, tais como mulheres grávidas, idosos, crianças ou pessoas com outros problemas de saúde. Consegue-se ainda obter dados adicionais de segurança, permitindo que os doentes continuem a beneficiar do medicamento até à sua introdução no mercado (“Portal Ensaios Clínicos,” 2013).

Quando os resultados correspondem às expectativas, faz-se uma solicitação de permissão para comercialização do novo fármaco. Para a aprovação da comercialização requer-se ao FDA a solicitação de uma NDA (*New Drug Application*). A documentação apresentada deve conter relatórios completos de todos os dados pré-clínicos e clínicos referentes ao fármaco. Na Europa a submissão equivalente chama-se Autorização de Introdução no Mercado (AIM) (Patrick, 2009b).

Fase IV – Esta fase inicia-se com a aprovação da comercialização, isto é, após a obtenção da AIM (Europa) ou NDA (EUA). Consiste em monitorar a segurança do novo fármaco sob condições reais de uso em um grande número de pacientes. São importantes para optimização do uso do medicamento. Incluem avaliação de interações medicamentosas adicionais, avaliação da dose resposta, detecção de reações adversas previamente desconhecidas ou inadequadamente quantificadas, entre outros factores. Esta fase não tem duração fixa (“Portal Ensaios Clínicos,” 2013).

2.4.4. Importância de Ensaios Clínicos

A vertente mais expressiva no processo de investigação de novas moléculas é a dos ensaios clínicos. Segundo o Dr. Leal da Costa, Secretário de Estado Adjunto da Saúde, os ensaios clínicos são uma área instrumental para a melhoria contínua da qualidade. Criando condições para o acesso dos doentes a medicamentos e tratamentos experimentais, que de outra forma não seriam acessíveis. Estimula a criação de centros de excelência, promove o conhecimento e permite que o futuro de quem sofre possa vir a ser melhor (Costa, 2013).

Os ensaios clínicos são necessários porque, modelos animais e os testes em cultura de células não podem ser completamente transpostos para os humanos. Até que um ensaio clínico seja realizado, não se tem provas suficientes para saber se um tratamento é eficaz e seguro para os doentes (Kuchinke & Ohmann, 2009).

António Lourenço, membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, também menciona que o acesso dos doentes às novas tecnologias, por via das actividades clínicas, mais do que permite o seu tratamento, irá a longo prazo promover o conhecimento científico e um benefício generalizado para que todos possam vir a beneficiar desta inovação (Costa, 2013).

2.4.5. Estruturas de Regulação

2.4.5.1. Legislação e Guidelines de Ensaio Clínicos (EUROPA, EUA, JAPÃO)

Antes de se iniciar um ensaio clínico, uma grande quantidade de requisitos tem que ser assegurada. Os requisitos para a realização de ensaios clínicos estão previstos numa série de *guidelines* internacionais. As mais importantes são: ICH-GCP E6, a Directiva 2001/20/CE (*Clinical Trials Directive*), e a Directiva 2005/28/CE. Isso porque os pré-requisitos definem as funções e especificam obrigações de informação durante e no final do ensaio clínico (Kuchinke & Ohmann, 2009)

A GCP (*Good Clinical Practice*) é um padrão de qualidade ética e científica internacional para elaboração, condução, registo e relato de estudos clínicos que envolvem a participação do ser humano, GMP (*Good Manufacturing Practice*) e GLP (*Good Laboratory Practice*) são padrões de qualidade que devem ser aplicados nos diferentes aspectos dos ensaios clínicos (Klingmann, 2009). Dentro do desenvolvimento clínico de novas moléculas a GCP é uma norma de qualidade internacional que define padrões que os governos podem transpor para os regulamentos locais sobre ensaios clínicos (Klingmann, 2009). Estas diretrizes incluem a proteção dos direitos humanos em ensaios clínicos, também fornecem garantias de segurança, eficácia dos compostos recém-desenvolvidos e incluem normas sobre como os ensaios clínicos devem ser realizados. Definem também os papéis e responsabilidades dos patrocinadores, investigadores e monitores dos ensaios clínicos (Singh & Wang, 2013).

O cumprimento das normas GCP constitui uma garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos submetidos a um ensaio clínico são protegidos e que os dados dos ensaios clínicos são credíveis, em consonância com os princípios que têm a sua origem na Declaração de Helsínquia (Karlberg & Speers, 2010).

Os procedimentos de avaliação de toda a documentação gerada em I&D de novos fármacos, por parte das autoridades, incluem aspectos de controlo da qualidade,

produção e verificação do cumprimento das normas GLP e GCP. Incluem, ainda, conformidade dos sistemas de informação e, principalmente, controlos de eficácia e segurança. Resulta desta avaliação se o produto pode ou não ser comercializado, qual a sua indicação, inclusão das advertências relativas aos eventos adversos que ocorreram e se serão necessários estudos específicos antes ou durante a sua comercialização (Martí, 2008).

Para garantir a qualidade da execução de um ensaio clínico, procedimentos operacionais padrão, SOPs (*standard operating procedures*), têm de estar presentes e os funcionários participantes nos ensaios clínicos devem ser adequadamente treinados. Os SOPs, incluem instruções para alcançar um desempenho uniforme e padronizado de todas as funções presentes num ensaio clínico. Para serem válidos, os SOPs devem ser autorizados, revistos em intervalos regulares e as suas versões devem ser permanentemente controladas (Kuchinke & Ohmann, 2009).

A garantia da qualidade é um aspecto extremamente importante nos ensaios clínicos, pois os dados recolhidos devem ser válidos e livres de erros, e a condução dos ensaios deve estar em conformidade com o protocolo (Karlberg & Speers, 2010).

A ICH (*International Conference on Harmonization*), é uma organização que reúne as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica dos EUA, UE e Japão. Visa definir os requisitos técnicos para o registo de produtos farmacêuticos para uso humano. Tem como objectivo discutir aspectos científicos e técnicos de registo de medicamentos (“Welcome to the ICH official website,” 2013).

A Directiva 2001/20/CE, relativa aos ensaios clínicos foi lançada pela Comissão Europeia em 2001 e transposta para as legislações nacionais dos estados membros em 2004. No entanto essa transposição deixa muito espaço para interpretação dos Estados Membros. Enquanto na Alemanha foi decidido que a Directiva dos Ensaio Clínicos tinha que ser aplicada somente em ensaios clínicos com produtos medicinais, na França a Directiva aplica-se a todos os tipos de ensaios clínicos, e.g., estudos em radioterapia, técnicas cirúrgicas, ou dispositivos médicos. (Klingmann, 2009).

Andreas Schnitzbauer e seus colegas sugeriram que certos factores, tais como o uso de uma única língua (e.g. Inglês) para os protocolos e comunicação, padronização éticas e

centralização de revisão de processos, pode ajudar a Comissão da Europeia a alcançar uma melhor harmonização nos ensaios clínicos (Schnitzbauer et al., 2009).

Os problemas que a União Europeia tem enfrentado, com abordagens divergentes e com a falta de mecanismos formais de coordenação dentro e entre os Estados-Membros, têm resultado num aumento da carga de trabalho para a indústria. Simultaneamente, verifica-se um declínio na atratividade da Europa como um lugar de referência para realizar pesquisas e desenvolvimento clínico. A percepção de que a Directiva não está funcionando corretamente foi compartilhada pela indústria farmacêutica, pelas pequenas e médias empresas e pelas universidades (Atzor, Gokhale, & Doherty, 2013).

Em Julho de 2012, a Comissão Europeia apresentou uma proposta de um novo regulamento sobre ensaios clínicos, destinado a promover a atratividade da UE para investigação e desenvolvimento clínico. Assim, o regulamento proposto em 2012 baseia-se em alguns princípios do procedimento de cooperação voluntária, na tentativa de melhorar as debilidades da legislação anterior. Os dados de fármacos candidatos a ensaios clínicos serão, como regra geral, acessíveis ao público, a menos que a confidencialidade seja justificada por motivos específicos, como proteção das informações comerciais confidenciais e dos dados pessoais. A proposta baseia-se em que, cada Estado-Membro é responsável por chegar a uma decisão sobre a possibilidade de autorizar o ensaio clínico, dentro de um prazo definido. A avaliação deve ser baseada em aspectos científicos, técnicos, nacionais e éticos (Atzor et al., 2013).

2.4.5.2. *Direitos e Deveres dos Participantes*

Para ser incluído num ensaio clínico o paciente tem que dar um consentimento informado. É necessário que as informações do paciente e para o paciente incluído no ensaio clínico sejam abrangentes e facilmente compreensíveis, devendo incluir todos os riscos associados com o ensaio (Kuchinke & Ohmann, 2009).

Durante o ensaio clínico alguns indicadores necessitam ser monitorizados, para aferir o benefício ou prejuízo acarretado pelos ensaios. A monitorização deve ser feita por um grupo independente da equipa de investigação. Assim prevalece a presença do Comitê de Monitorização (MC). As prioridades do MC devem ser garantir a segurança e proteção dos participantes no ensaio. Garantir a integridade dos resultados para os investigadores juntamente com os Conselhos de Revisão Institucional ou Comitê de

Ética. O MC fornece, ainda, serviços para as agências reguladoras, especialmente em ensaios clínicos de fármacos, de produtos biológicos ou de dispositivos médicos (Friedman, Furberg, & DeMets, 2010a).

2.4.5.3. *Direitos e Deveres da Entidade responsável pelos Ensaios Clínicos*

A Directiva 2005/28/CE da Comissão estabelece princípios e diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação destes produtos. Regula, ainda, a aplicação e a documentação sobre o ensaio clínico, os métodos de arquivo, a qualificação dos inspectores e os procedimentos de inspecção.

É importante que os promotores, investigadores (podem ser a mesma entidade) e outros participantes tenham em conta as directrizes científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano, tal como a adoptado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) e publicadas pela Agência reguladora.

No seu artigo 7º a Directiva 2005/28/CE refere os Promotores, mencionando que estes podem delegar qualquer ou todas as suas funções relacionadas com os ensaios clínicos num indivíduo, numa empresa, instituição ou organização. Ainda assim, é responsabilidade do Promotor garantir que a realização dos ensaios clínicos e os dados finais por eles gerados cumprem os requisitos das Directivas 2001/20/CE e 2005/28/CE.

2.4.5.4. *Agências Reguladoras e Ensaios Clínicos*

O processo de I&D (Investigação & Desenvolvimento) de novos fármacos está sujeito a um intenso controlo por parte das autoridades reguladoras. O INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P) em Portugal, a FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos da America (EUA), a EMA (*European Medicines Agency*) na Europa e a MHLW (*Ministry of Health, Labour and Welfare*) no Japão (Ramesh, Saravanan, & Khullar, 2011) são algumas destas Autoridades.

As autoridades reguladoras têm importantes responsabilidades em termos de garantia da qualidade no desenvolvimento de novos medicamentos, assim como na qualidade da produção, da distribuição, da rotulagem e da monitorização da segurança de medicamentos (Karlberg & Speers, 2010).

A FDA regula actualmente, um bilião de dólares de produtos por ano. Garantindo a segurança e eficácia de todos os medicamentos, produtos biológicos (incluindo sangue, vacinas, e tecidos para transplante) e dispositivos médicos (“Legislation,” 2012). A FDA está inserida no Departamento de Saúde e Serviços Humanos nos EUA, regulando o sistema de aprovação de medicamentos com a ajuda de seis centros de produto, incluindo o Centro de Avaliação e Investigação de Fármacos (CDER) e o Centro de Avaliação e Investigação Biológica (CBER) (Ramesh et al., 2011).

A EMA (*European Medicines Agency*) é responsável pela avaliação científica dos medicamentos desenvolvidos pelas empresas farmacêuticas para uso na União Europeia, bem como pela Autorização de Comercialização. Desempenha um papel no estímulo à inovação e investigação no sector farmacêutico. Trabalhando em estreita colaboração com os parceiros europeus para melhorar o sistema regulamentar. Assim, o papel da EMA é garantir que as normas e regulamentos previamente estabelecidos são implementados (“What we do,” 2013).

No Japão o Ministério da Saúde, do Trabalho e Bem-Estar (MHLW) é responsável pelos assuntos regulamentares farmacêuticos. E a Agencia Farmacêutica e de Dispositivos Médicos (PMDA, KIKO) assume as principais atribuições e funções do Ministério, lidando com estudos clínicos, revisões de aprovação e segurança pós-comercialização (Ramesh et al., 2011). Ainda, a KIKO é responsável por gerir os relatórios da RAM (Reacções Adversas a Medicamentos) e supervisionar o cumprimento das indústrias relativamente às GLP e GCP, além de prestar assistência às empresas que estão envolvidas no desenvolvimento de medicamentos órfãos no Japão (Fayad, 2003).

2.4.6. Eventos Adversos em Ensaaios Clínicos

Os relatórios de eventos adversos em ensaios clínicos são um dos requisitos mais importantes no desenvolvimento clínico. Dois eventos assumem especial relevância: reacções adversas graves e suspeita de reacções adversas graves inesperadas. Estes dois eventos precisam de especial atenção e devem ser obrigatoriamente comunicados dentro de um período fixo (Kuchinke & Ohmann, 2009).

Conforme definido pela ICH-GCP, artigo 1.2, um AE (*Adverse Events*) é qualquer ocorrência médica desfavorável, em um paciente ou sujeito de investigação clínica em

que foi administrado um produto farmacêutico e que não faz necessariamente uma relação causal com este tratamento. Pode, portanto, ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo achado anormal laboratorial), sintoma ou doença temporariamente associada com a utilização de um medicamento (experimental), relacionados ou não ao medicamento de investigação. E ainda conforme a definição ICH-GCP artigo 1.50, um SAEs (*Serious Adverse Events*) é qualquer ocorrência médica desfavorável que apresenta uma das seguintes características:

- resulte a morte;
- seja uma ameaça à vida;
- requeira hospitalização ou prolongamento da hospitalização;
- resulte em persistente ou significativa deficiência/incapacidade;
- resulte uma anomalia congénita/defeito de nascimento;

(Karlberg & Speers, 2010).

A maioria dos protocolos de estudo define um prazo durante o qual um SAEs tem que ser comunicado. Este prazo é normalmente a partir da assinatura do termo de consentimento informado, até 30 dias após a última administração de medicamento em estudo e têm de ser comunicado num prazo de 24 horas. Os relatórios SAEs são coletados centralmente e avaliados pelos investigadores principais, e/ou coordenadores do estudo e finalmente, submetido a um Comité Independente de Monitorização de Dados (IDMC) (Mol, Koopman, Ottevanger, & Punt, 2010). Os SAEs são obrigatoriamente relatados às agências reguladoras, dentro de um determinado período de tempo (e.g., 7 dias) da sua ocorrência (Friedman, Furberg, & DeMets, 2010b).

Para além dos SAEs consideram-se habitualmente mais dois tipos de eventos adversos:

- (1) AEs – *General Adverse Events*
- (2) AEs *of special interest*

(Friedman et al., 2010b).

Os eventos adversos gerais (AEs) são aqueles de que o paciente ou participante no ensaio tem queixa ou que o médico observa. Em geral existe uma grande variação nos relatos dos eventos adversos. No entanto, alguns eventos adversos são designados de especial interesse, uma vez que podem afectar seriamente a interpretação e a

aplicabilidade de qualquer nova intervenção. Por exemplo as anomalias nos testes de função hepática ou alteração no intervalo QT no eletrocardiograma (Friedman et al., 2010b).

Os eventos adversos podem ainda ser graduados. Os investigadores têm a responsabilidade primária pela identificação, documentação, graduação e atribuição de relação de EAs. A graduação inclui seis categorias, que são as seguintes:

- sem EAs;
- EAs leve;
- EAs moderado;
- EAs grave e indesejável;
- EAs que ameaça a vida ou debilitante;
- EAs fatal.

A relação de um EAs com o medicamento em estudo é definida como:

- sem relação;
- improvável;
- possível;
- provável;
- definitiva;

(Karlberg & Speers, 2010).

O Comité Independente de Monitorização de Dados (IDMC), anteriormente referido, é composto por peritos independentes para avaliar periodicamente o progresso de um ensaio clínico, os dados de segurança e a eficácia crítica dos *endpoints*³ e para recomendar ao responsável a continuação, a modificação ou a interrupção do ensaio clínico. O IDMC é especificado no artigo 1.25 do ICH-GCP (*Guidance for Industry*, 1996).

Assim sendo, os ensaios clínicos, além de determinarem a segurança e eficácia de um determinado fármaco, também determinam em que medida a intervenção com o medicamento é benéfica. Os resultados de segurança num protocolo de ensaio clínico

³ *Endpoint* – É o valor medido que é usado para determinar se um fármaco é eficaz ou não (Patrick, 2009b).

algumas vezes não são muito específicos ou pré-determinados. Apesar de algumas limitações, os ensaios clínicos são uma importante fonte de informação de segurança, tanto numa perspectiva clínica como numa perspectiva de regulação (Friedman, Furberg, & DeMets, 2010c).

2.4.7. Insucesso e Limitações dos Ensaios Clínicos

Por vezes nos ensaios clínicos há discrepâncias nos resultados esperados, existindo varias explicações possíveis para tais ocorrências. Em alguns ensaios, as doses das intervenções estudadas podem ter sido muito baixas ou muito altas, as habilidades técnicas das pessoas que participam na intervenção podem ter sido insuficientes ou o tamanho da amostra pode ter sido muito pequena, dando ao ensaio controlo insuficiente para testar as hipóteses. Podem ainda ocorrer problemas de adesão dos participantes, intervenções concomitantes podem ocultar os efeitos do fármaco quando administrado isoladamente, ou as avaliações/análises dos resultados podem não ter sido suficientemente sensíveis ou ter sido inadequadas (Friedman, Furberg, & DeMets, 2010d).

Outros problemas/limitações que podem ocorrer durante um ensaio clínico são, por exemplo, rotulagem incorreta de um tubo de ensaio ou de um frasco com medicamento a ser administrado, violação da confidencialidade, administração de dose ou fármacos errados etc.,. Situações que também podem levar a insucesso de um ensaio clínico são, por exemplo, morte de participantes, alteração não aceitável da duração do ensaio clínico, gravidade ou frequência de EAs, ou não conformidade da investigação com as GCP (Karlberg & Speers, 2010).

O insucesso de um ensaio clínico pode também acontecer por razões financeiras, como redução da prioridade do composto, perda de recursos financeiros, incluindo falência da entidade responsável pelos ensaios clínicos. Um Departamento de uma entidade em particular pode encerrar o seu envolvimento em ensaios clínicos que estejam a decorrer devido a factores como baixo recrutamento, mudança de interesse da pesquisa, ou mesmo por questões contratuais ou financeiras (Karlberg & Speers, 2010).

Para contornar as limitações dos resultados dos estudos, é preciso saber o grau de integridade dos dados, a fim de avaliar o ensaio clínico. Uma deficiência comum, em especial nos ensaios a longo prazo, é que o investigador pode perder o controlo de

alguns participantes ou por outras razões acaba por ter falta de dados. A credibilidade dos resultados pode ser questionada em ensaios em que o número de participantes perdidos de seguimento é grande em relação ao número de eventos. Uma abordagem conservadora neste contexto é o de assumir o “pior caso”. Esta abordagem assume a ocorrência de um evento para cada participante perdido, e assim seguir o grupo com menor incidência da abordagem como o “pior caso”. Se as conclusões gerais do estudo permanecerem inalteradas, os resultados são fortalecidos. No entanto, se a análise de “pior caso” mudar as conclusões, o estudo pode ter menos credibilidade (Friedman et al., 2010c). Nessas situações deve considerar-se uma revisão de todas as informações científicas, bem como a segurança e bem-estar dos participantes incluídos nos ensaios clínicos (Karlberg & Speers, 2010).

As principais razões que são responsáveis pelas falhas no desenvolvimento de novos medicamentos são a baixa biodisponibilidade, ausência de eficácia do medicamento, detecção de efeitos tóxicos e, por vezes, razões do mercado. Quanto mais avançado for a fase de descontinuidade de um processo de I&D na área de desenvolvimento de novos medicamentos, maiores serão os prejuízos para a empresa farmacêutica (Calixto & Jr, 2008).

No que diz respeito à integridade dos ensaios clínicos individuais, uma implicação importante decorre do aumento da diversidade dos doentes e os seus hábitos, em ensaios clínicos globais. Sabe-se que as respostas ao tratamento diferem consideravelmente entre os pacientes, de acordo com as dietas locais, com a adesão aos fármacos, com tamanhos corporais, com composição genética e com sistemas locais de prestação de cuidados de saúde (Hoekman, Frenken, de Zeeuw, & Heerspink, 2012).

2.4.8. Princípios Éticos;

Em resposta às experiências nazis, surgiu o *Código de Nuremberga* em 1947, que regulamenta as experiências em seres humanos, mencionando que *O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial*, seguindo-se outros itens que, fundamentalmente, protegem o experimentado de sofrimento e de riscos desnecessários. A Associação Médica Mundial aprovou em 1964, a *Declaração de Helsínquia* sucedendo assim ao *Código de Nuremberga*. É considerada e reconhecida como código de conduta para toda a investigação médica e científica em todo o mundo, estando consagrados o princípio do consentimento informado por parte dos doentes e

participantes em ensaios clínicos e a prevalência da beneficência do indivíduo sobre o bem comum e/ou da ciência. Também passou a ser obrigatória a execução do projecto de investigação, que deverá ser aprovado por uma comissão de ética *independente* (C. Lima, 2005).

O Comitê de Ética é um órgão independente, constituído por profissionais de saúde e membros não médicos, cuja responsabilidade é proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos seres humanos envolvidos em ensaios clínicos. Expressa opinião sobre o protocolo do ensaio clínico, a adequação dos investigadores e as condições das instalações do local. Ainda adequação dos métodos e documentos a utilizar para informar os participantes nos ensaios, a fim de obter o seu consentimento esclarecido. O Comitê de Ética emite o seu parecer antes do início de todos os ensaios clínicos (Kuchinke & Ohmann, 2009) & (*Directiva 2001/20/CE de 4 de Abril, 2001*) .

A avaliação do projecto por uma Comissão de Ética não trata de minorizar o sentido de responsabilidade e a correcta consciência dos investigadores, mas apenas de entregar a um organismo externo, idóneo e desinteressado a decisão ética fundamental da aprovação ou recusa de um projecto de investigação (Osswald, 2010).

Após o estudo da sífilis do *Tuskegee Institute* de Alabama, foi criado nos EUA a *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* que em 1979 finalizou o *Belmont Report*, compatível com a *Declaração de Helsínquia*, enunciando os princípios éticos básicos – Autonomia, Não maleficência, Beneficência e Justiça – que deveria orientar a conduta na pesquisa com seres humanos (C. Lima, 2005).

Segundo Osswald (2010), qualquer experiência/investigação que tenha como sujeito a pessoas humana deve observar regras fundamentais que são:

1. Respeito pela dignidade, integridade e autonomia da pessoa.
2. Existência de consentimento informado. Trata-se de uma consequência do respeito pela autonomia e dignidade do indivíduo. Sendo uma verdadeira condição *sine qua non* o ensaio clínico não se sucede.
3. Benefício expectável para o sujeito ou comunidade.
4. A justiça e solidez científica do projecto. Nenhuma investigação clínica pode ser iniciada sem que exista um protocolo rigoroso, que defina a sua razão de ser.

Esse protocolo deve definir claramente os objectivos, os métodos, os processos de avaliação, o tipo de consentimento a obter e a prévia informação, bem como as atitudes a tomar perante o aparecimento de reações adversas, a responsabilidade civil, etc.

5. Manutenção do segredo médico. O respeito pelo sigilo é um direito do doente que o médico tem que respeitar. Numa investigação utiliza-se um sistema de anonimização de dados e de resultados individuais, de preservação de análise, de imagens, de entrevistas do conhecimento de pessoas terceiras, da não publicação de dados identificáveis, etc. Estando em causa o direito à privacidade, digno de ser respeitado em pessoas fragilizadas pela doença e sob a participação num ensaio clínico.

(Osswald, 2010).

Nos ensaios clínicos de fase I a III a permissão do paciente é obrigatória em qualquer intervenção, no entanto alguns problemas éticos podem surgir (Patrick, 2009b).

A Comissão de Ética para Investigação Clínica (CEIC), é um organismo Português independente que tem o objectivo de garantir a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, através de um parecer ético sobre os protocolos de investigação que lhe são submetidos. A CEIC tem a missão de avaliar a pertinência e a concepção do protocolo de investigação, o perfil de benefício-risco da intervenção proposta, a aptidão da equipa de investigação, os recursos humanos e materiais disponíveis nos centro de investigação, as disposições sobre indemnização e compensação por danos, os seguros, o modo como é garantida a autonomia dos voluntários, a obtenção do consentimento informado e ainda o circuito de acessibilidade do medicamento experimental (“Comissão de Ética para a Investigação Clínica,” s.d.).

3. Indústria Farmacêutica - IF

Um dos marcos históricos no processo de desenvolvimento da indústria farmacêutica mundial foi a descoberta da (Calixto & Jr, 2008) salicina (Proença da Cunha, 2010) (Figura 2) (analgésico e antitérmico) por Rafaele Piria, em 1829 a partir da planta *Salix alba*. Da salicina foi realizada a primeira modificação estrutural, dando origem ao ácido salicílico em 1839, utilizado na artrite reumatóide. Em 1897, a partir do ácido salicílico, Felix Hoffman sintetizou a aspirina (ácido acetil salicílico). Nasce então a indústria farmacêutica da Alemanha e também a primeira patente que se tem conhecimento na área de medicamento (Calixto & Jr, 2008).

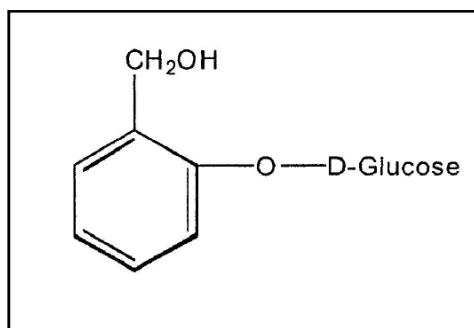


Figura 2: Estrutura da Salicina.

Fonte: Adaptado a partir de (Proença da Cunha, 2010).

Outro acontecimento importante no surgimento da indústria farmacêutica moderna foi a descoberta do médico e pesquisador alemão Paul Ehrlich, que ganhou o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1908. Em 1910, Ehrlich desenvolveu o primeiro antibiótico de origem sintética (Guimarães et al., 2010). Paul estabeleceu o conceito acerca do mecanismo de ação dos medicamentos, que foi fundamental para o desenvolvimento dos medicamentos sintéticos. Referiu que “Uma substância química não funcionará a menos que esta seja capaz de se ligar em um sítio específico”. A partir daí, surgiu o conceito relativo aos receptores farmacológicos, que proporcionou o desenvolvimento da grande maioria dos fármacos modernos disponíveis no mercado (Calixto & Jr, 2008).

Outro grande marco para a indústria farmacêutica foi a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1928 (Guimarães et al., 2010). Assim houve uma grande contribuição da indústria farmacêutica para a terapêutica durante a segunda guerra mundial, com a produção em escala industrial da penicilina pela *Pfizer*, evitando a

morte de milhares de pessoas (Calixto & Jr, 2008). Com isso gerou verdadeiramente uma onda de optimismo e um interesse crescente pela investigação de novas substâncias medicamente activas. Daí para frente, estavam abertas excelentes perspectivas à investigação de moléculas que permitissem fazer frente àquelas que eram então as fronteiras que se colocavam à medicina, como a tuberculose (Velo, 2009).

Em 2011, segundo os dados do relatório *The EU Industrial R&D Investment Scoreboard*, a Indústria Farmacêutica e de biotecnologia permaneceu como um dos líderes em investigação e desenvolvimento, a nível mundial (A. Macedo, 2010b), contribuindo com 18,3% do total de investimentos em I&D. Os investimentos em I&D (Investigação e Desenvolvimento) pela indústria farmacêutica representaram 16% do total na União Europeia, 24% nos EUA e 11% no Japão (Figura 3) (Beldarraín & Vigier, 2011).

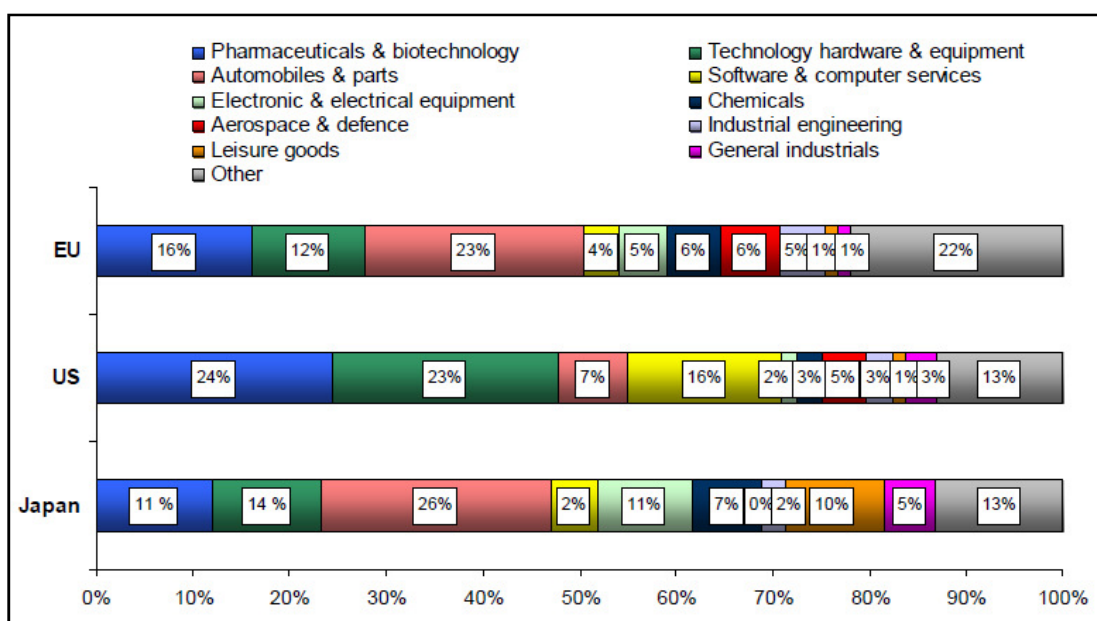


Figura 3: Participação de alguns sectores nas principais regiões do mundo até 2010.

Fonte: Adaptado a partir de (Beldarraín & Vigier, 2011).

As empresas farmacêuticas estão entre os maiores investidores em I&D em todo o mundo. Nos EUA a indústria farmacêutica baseada em I&D investe anualmente mais de 100.000 milhões de dólares, com os maiores investidores como *Novartis* e *Roche*, investindo nos EUA 8-9 mil milhões de dólares por ano (Schuhmacher, Germann, Trill, & Gassmann, 2013).

A indústria farmacêutica é uma das indústrias mais regulamentadas e os custos com desenvolvimento são dos mais elevados. De acordo com algumas estimativas recentes custa cerca de \$1,2 mil milhões de dólares o desenvolvimento de novos medicamentos e pode demorar de 10-12 anos para sua entrada no mercado. Um dos maiores contribuintes para estes custos são os ensaios clínicos, que podem ser responsáveis por até 80% dos custos de desenvolvimento (Singh & Wang, 2013).

Ao longo da história da indústria farmacêutica, as grandes empresas usualmente buscaram realizar todas as etapas de I&D internamente, com infraestruturas e pessoal próprio, o que resultava em significativa internalização do conhecimento na empresa. Até recentemente, esse modelo integrado de pesquisa e desenvolvimento era o mais recorrente entre as grandes empresas (Pieroni et al., 2009).

Em Portugal, a crescente competitividade e o desenvolvimento de sector farmacêutico nacional têm sido realizados através de um conjunto de iniciativas que têm promovido a capacidade, a competitividade e o potencial técnico-científico da indústria farmacêutica portuguesa, tanto internamente como externamente (INFARMED, 2013).

Na actual conjuntura o INFARMED tem considerado a importância da consolidação e o aprofundamento do trabalho de promoção de internacionalização da indústria farmacêutica, bem como a promoção da competitividade efectiva do sector (INFARMED, 2013). Tendo como objectivo:

- Abordagem de novos mercados, principalmente os emergentes, com desenvolvimento de acções promocionais e de contactos bilaterais (e.g. Magrebe, incluindo a Líbia, Rússia e países limítrofes);
- Apoio a divulgação e reconhecimento do sistema nacional do medicamento e produtos de saúde;
- Contribuição para redução de custos
- Facilitação de acesso à informação constante dos medicamentos (e.g. cegos e amblíopes).

Também está previsto o desenvolvimento de acções de intermediação para a facilitação de I&D, favorecendo parcerias entre a indústria farmacêutica e o sistema científico e tecnológico. Assim como a motivação de empresas farmacêuticas multinacionais a

estabelecerem acordos baseados em projectos com centros de I&D de excelência nacionais (INFARMED, 2013).

Globalmente têm ocorrido alterações significativas em termos de custos na indústria farmacêutica, que vêm modificando o modelo usual de I&D de novos medicamentos. Essas mudanças decorrem do aumento dos gastos em I&D, sem contrapartida em geração de novos produtos que, em conjunto com o aumento das exigências regulatórias, têm levado as empresas a procurarem alternativas para ampliar e diversificar seu conjunto de medicamentos em desenvolvimento (*pipeline*), na busca pelo aumento das hipóteses de aprovações de novos fármacos (Pieroni et al., 2009).

3.1. Indústria Farmacêutica e Gestão/Organização

Historicamente, as estratégias de I&D das *Blockbusters* contribuíram para os altos custos de desenvolvimentos. Os modelos adotados na década de 90, geralmente concentravam-se em doenças crônicas, como hipertensão, artrite, hipercolesterolemia e depressão. Essas indicações representam muitas vezes mercados abrangentes, e portanto, uma maior probabilidade de extinção do processo de desenvolvimento na fase clínica por razões económicas ou relacionadas com o mercado. Análises feitas pelo Centro de Estudo de Desenvolvimento de Fármacos Tufts (Tufts CSDD) têm demonstrado que estes fracassos económicos tendem a ocorrer no final do processo de desenvolvimento clínico, em média 3-4 anos após o início dos estudos clínicos, e quando os custos de I&D e demandas de recursos estão no pico (Kaitin, 2010a).

A aquisição ou realização de contratos de parcerias e licenciamento com empresas de base tecnológica, como, por exemplo, empresas de biotecnologia, constituem uma oportunidade para a ampliação do *portefólio* de produtos das empresas farmacêuticas. As empresas de biotecnologia apresentam competência para realização das pesquisas básicas (e.g., pré-descoberta e descoberta de novas moléculas terapêuticas) e para o início do desenvolvimento, mas não possuem porte financeiro para levar o produto até o mercado e é aí que surge o papel das grandes empresas farmacêuticas. Assim, as empresas e entidades decidem concentrar as suas competências nas áreas em que estão bem posicionadas ou naquelas áreas que consideram mais importante manter em sua estrutura interna, optando por subcontratar as demais etapas (Pieroni et al., 2009).

O estabelecimento de cooperação é uma das formas de gestão que tem tido destaque nas empresas farmacêuticas. Estas relações constituem um mecanismo fundamental para aumentar a eficiência e a produtividade no domínio de I&D. As relações exigem que, internamente, as organizações possuam uma experiência e conhecimento acumulados que as preparem para capturar, avaliar e desenvolver o conhecimento gerado externamente no contexto da cooperação. Através da cooperação tecnológica a organização obtém informação que poderá utilizar para alargar a sua base de conhecimento e desenvolver novos ou melhores produtos ou serviços. Os motivos subjacentes ao estabelecimento de relações de cooperação são (Bica, 2005):

1. Crescente complexidade e natureza intersectorial das novas tecnologias, sinergias tecnológicas e acesso a conhecimentos científicos e tecnologias complementares;
2. Redução da incerteza associada às actividades de I&D;
3. Redução ou Partilha de custos de desenvolvimento;
4. Captura de conhecimento tecnológico;
5. Redução do *time-to-market*;
6. Monitorização das mudanças e das oportunidades;
7. Internacionalização e acesso a mercados;

(Bica, 2005).

Assim é de prever a continuação da crescente atomização das actividades associadas ao processo de I&D nas indústrias farmacêuticas.

3.2. Contract Research Organizations - CROs

As CROs (*Contract Research Organizations*) são empresas contratadas para prestarem serviços. Estas empresas são conhecidas como *outsourcing*, isto é, prática de contratar organizações externas que asseguram tarefas ou funções que até aí eram executadas internamente. As empresas de *outsourcing* oferecem às companhias farmacêuticas serviços que estas não possuem ou não estão dispostas a manter em sua estrutura organizacional. Desta forma é permitido que certas empresas concentrem suas competências em etapas específicas, nas quais possam ter um valor adicional e assim tornarem-se mais competitivas. Certas etapas do desenvolvimento de novos medicamentos feitas por empresas de *outsourcing*, representam uma alternativa para a

redução do custo e do tempo total do desenvolvimento farmacêutico (Pieroni et al., 2009).

As empresas de *outsourcing* oferecem um amplo conjunto de serviços para a indústria farmacêutica, entre eles:

- Descoberta de novos fármacos;
- Execução e gestão de ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos;
- Serviços laboratoriais;
- Preparação de documentos regulatórios;

Os ensaios clínicos das fases I a IV, são etapas onde as empresas de *outsourcing* mais participam nos processos de I&D, estimando-se que cerca de 30% dos ensaios são realizados por CROs. Já nos ensaios pré-clínicos a participação de empresas de *outsourcing* é cerca de 22%. A principal vantagem da condução dos ensaios clínicos pelas CROs é redução do tempo dos ensaios em cerca de 30%, isto devido à especialização no recrutamento de voluntários e de equipas médicas em diversos países e ao tratamento agilizado dos dados. Quanto mais rápido for a conclusão dos testes, maior e mais rápida será a receita que a empresa contratante poderá auferir ao introduzir o produto no mercado (L. M. Lima, 2007).

Os Estados Unidos da América e a Europa Ocidental são as regiões onde há mais mercado para empresas de CROs. Porém, um número crescente de CROs tem realizado testes, em novas regiões, estabelecendo ao mesmo tempo parcerias com empresas locais em diversos países em desenvolvimento. Entre esses países estão Rússia, Índia, China e Brasil. A vantagem dessa estratégia é a significativa redução de custos dos ensaios, atribuída principalmente à disponibilidade de pesquisadores locais com alta qualificação e baixo custos salariais e, simultaneamente, ao elevado número de voluntários disponíveis (Pieroni et al., 2009). Outros países emergentes, onde se verifica crescimento de empresas CROs, são países da África e a Turquia (Brooks, 2012).

Como se pode ver na imagem seguinte as empresas de CROs têm crescido 11% anualmente desde 2005 (Figura 4), uma vez que a pressão sobre a Indústria Farmacêutica para reduzir os custos e o tempo de chegada ao mercado de novos medicamentos, tem sido cada vez maior ao longo dos anos. As CROs optam por

estruturas mais leves e flexíveis, ao contrário das grandes Indústrias Farmacêuticas (*Overview of the CRO Market*, 2010).

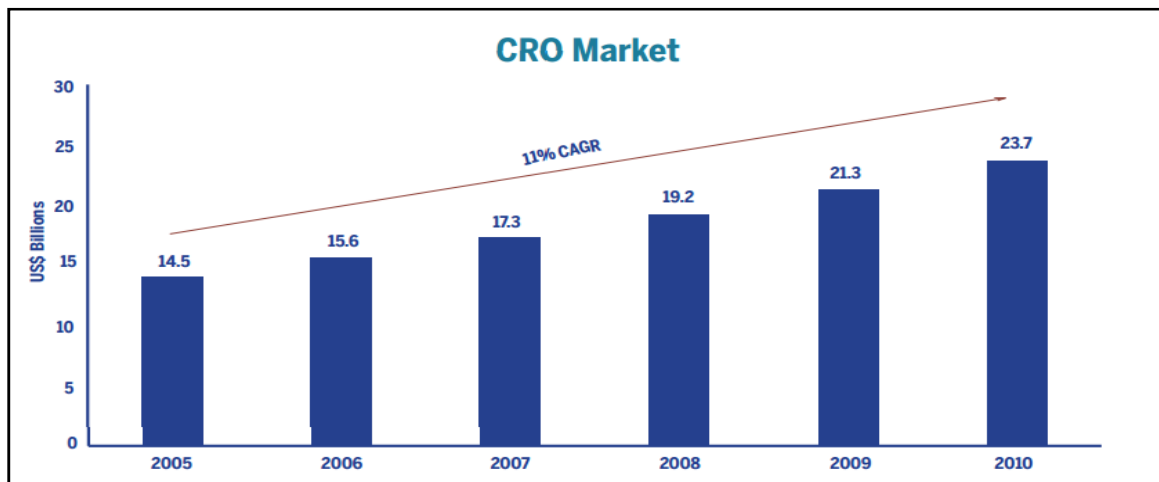


Figura 4: Crescimento das empresas CRO entre 2005-2010. 11% CAGR (compounded annual growth rate).

Fonte: Adaptado a partir de (*Overview of the CRO Market*, 2010).

Muitas empresas recorrem a CROs e a outros prestadores de serviços. Os modelos das relações entre patrocinadores (empresa farmacêutica) e CROs têm evoluído ao longo do tempo. De um modelo em que as CROs eram meramente prestadores de serviços transacionais para um modelo em que as CROs servem como Prestadores de Serviços Funcionais, FSPs (*Functional Service Providers*) ou como parceiros de aliança para o sector. Para os patrocinadores de fármacos e FSPs, as relações de aliança oferecem vantagens distintas sobre as relações transacionais. Permitindo que os patrocinadores prevejam e consigam gerir melhor as necessidades de recursos, mantendo as operações mais focadas em competências essenciais. Essa mudança reflete-se numa crescente procura por busca de serviços clínicos externos (Kaitin, 2010a).

Com uma evolução da aliança com as empresas farmacêuticas, as CRO desempenham um papel mais colaborativo junto dos seus patrocinadores, quer se trate de partilha de risco ou como consultores, ajudando as empresas farmacêuticas e biofarmacêutica a alcançar melhores resultados no processo de desenvolvimento de fármacos. Estas relações estratégicas continuarão a evoluir, superando os obstáculos do passado e assim, criando novas oportunidades (Brooks, 2012).

Um benefício para a indústria farmacêutica do estabelecimento de relações eficazes com os FSP é a capacidade das empresas individuais para identificar as suas próprias

competências essenciais e focar-se nelas. O que evita a tendência de manter uma função acessória simplesmente porque essa é a forma como a empresa tem operado no passado. Há inúmeras competências que eram geridas pela indústria farmacêutica e que têm sido rotineiramente atribuídas a *outsourcers* ou reavaliadas. Os exemplos de *outsourcing* incluem a descoberta química, produção, trabalhos laboratoriais e gestão de dados. Além disso, nas áreas de pesquisa, descoberta e desenvolvimento precoce, algumas grandes empresas farmacêuticas estão estabelecendo novos modelos de *outsourcing*. Estes incluem, por exemplo, o acordo entre a *Lilly* e a sua unidade independente *Chorus*, para a realização de estudos de *proof-of-concept*⁴, e o recente acordo entre a *Johnson & Johnson*, *Lilly*, *Merck*, *Novartis* e *Pfizer* para co-fundar a organização *Enlight Biosciences*, que identifica e organiza o início de I&D e, em seguida, vende as licenças dos novos fármacos a candidatos das empresas associadas (Kaitin, 2010a).

Numa perspectiva organizacional, as relações entre investigadores clínicos em locais não tradicionais de pesquisa e equipas de gestão de ensaios clínicos pode ser mediada por uma empresa CROs. As empresas farmacêuticas estão cada vez mais externalizando os aspectos operacionais dos ensaios clínicos para as CROs (Hoekman et al., 2012).

Mesmo os gestores mais conservadores, estão a ponderar os argumentos daqueles que propõem que, cada vez mais, deve-se externalizar o desenvolvimento de fármacos ainda em estágios iniciais, incluindo fase I dos ensaios clínicos. Isto pode ser feito com universidades ou pequenas empresas especializadas, deixando as empresas farmacêuticas focarem-se em pontos em que são fortes, como desenvolvimento de grandes ensaios clínicos e marketing farmacêutico. Com isso, as empresas farmacêuticas poderão deixar de trabalhar em paralelo e reduzir duplicação. Como acontece actualmente, na identificação de moléculas semelhantes ou idênticas, e por vezes permanecendo sem saber que os compostos podem já ter sido testados e descartado pelos rivais. O que irá permitir a validação dos alvos mais rapidamente, potenciando enormes poupança de recursos (Cressey, 2011).

⁴ *Proof-of-concept* – O ponto mais precoce no processo de desenvolvimento de fármacos em que há fortes evidências sugerindo que é “razoavelmente provável” que os principais atributos (i.e., segurança, eficácia, regulamentos, etc.) para o sucesso do fármaco estão presentes e as principais causas de fracasso estão ausentes (M. E. Cartwright et al., 2010).

3.3. Contract Manufacturing Organizations - CMOs

As CMOs (*Contract Manufacturing Organizations*) são empresas que oferecem serviços de produção de medicamentos. Estas empresas são de dimensões muito variadas. Vão desde de pequenas produções de fármacos para ensaios pré-clínicos, até grandes volumes para ensaios clínicos e comercialização (“Contract Manufacturing Organization,” 2013).

Para produção de medicamentos experimentais é necessário uma autorização, esta é obtida satisfazendo as exigências definidas no n.º 2 do artigo 21.º da Directiva 2001/20/CE e da Directiva 2005/28/CE.

Anteriormente, as empresas farmacêuticas recorriam as CMOs de forma transaccional (*one-off*), devido a limitações de capacidades de produção ou a considerações de fim de ciclo de vida do produto. No entanto, nos últimos tempos tem havido uma mudança de paradigma no modelo de negócios das empresas de CMO, passando estas a integrar-se na cadeia de abastecimento de empresas farmacêuticas. Agora cobrem uma gama de actividades que vai desde o *early stage*, incluindo a concepção de pré-descoberta e fases pré-clínicas. Indo até à produção para ensaios clínicos, comercialização, serviços de enchimento, de embalagem e de logística, passando pelo suporte regulamentar, analítico e de marketing (Chidambaram, 2013).

O novo cenário de volumes unitários mais baixos e novas tecnologias, provavelmente representa uma ameaça para as empresas de CMOs. Exemplos destes produtos de baixo volume, são os fármacos para pequenos segmentos da população, os medicamentos órfãos e os genéricos. A actividade em torno da produção destes medicamentos, bem como a actividade em mercados emergentes representam menores margem de lucros e os *stocks* mais baixos para as CMOs, devido às novas políticas de *just in time*, resultado de uma pressão sobre os preços e do aumento da concorrência (Chidambaram, 2013).

Elevados custos, grande concorrência e aumento de questões burocráticas têm forçado muitas empresas farmacêuticas a externalizar processos significativos de negócios. Hoje em dia os processos que estavam posicionados em determinadas regiões, agora passaram a ser globais, tais como fornecedores, fabricantes e investigadores. Recentemente, a produção de uma variedade de formas de dosagem, incluindo

comprimidos, cápsulas e injectáveis foi deslocalizada para países emergentes, tais como a China e Índia (Ryan & Sancilio, 2013).

Na China um fabricante deve obter um certificado de GMP após a conclusão de várias inspeções, quando a linha de produção é inicialmente construída. Porém, raramente são realizadas inspeções de rotina após a certificação inicial. Por estas razões, empresas de países desenvolvidos devem verificar continuamente os fornecedores e fabricantes para garantir que as normas de controlo de qualidade estão sendo cumpridas nestes locais (Ryan & Sancilio, 2013).

As estratégias de mudança recorrendo a empresas de *outsourcing* são cada vez mais encaradas como uma opção de gestão e não apenas como uma ferramenta de redução de custos. É fundamental que as CMOs alinhem seus serviços e ofertas para atender às necessidades dinâmicas em constante mudança na indústria farmacêutica global. Assim a qualidade, pontualidade e custos são e continuarão a ser os três principais fatores que influenciam a decisão da escolha de uma CMOs. As estratégias de diferenciação, como reposicionamento entre os clientes e captar projectos em estágios iniciais do ciclo de vida do medicamento, são susceptíveis de encaminhar as empresas de CMO para o crescimento sustentável em um mercado tão altamente fragmentado e regulado como o mercado CMO pharma (Chidambaram, 2013).

Na figura seguinte pode-se observar a evolução do mercado de CMO global entre 2009 e 2016. As CMOs e CROs têm vindo a crescer desde de 2009. O seu volume de negócios atingiu 196,5 mil milhões de dólares em 2010, 217,9 mil milhões de dólares em 2011 e prevê-se que continue a crescer atingindo 360,6 mil milhões de dólares em 2016. Com uma taxa de crescimento anual composta (CAGR) de 10,6% (Dewan, 2011).

A produção de OTC (over-the-counter) e nutracêuticos deverá atingir 214,5 mil milhões de dólares em 2016, com um CAGR de 10,9%. Já a produção em massa e de formas farmacêuticas em todo o mundo atingiu 48,6 mil milhões de dólares em 2010; 53,4 mil milhões de dólares em 2011 e está previsto atingir os 86,3 mil milhões de dólares em 2016. Sendo o CAGR de 10,1% (Figura 5) (Dewan, 2011).

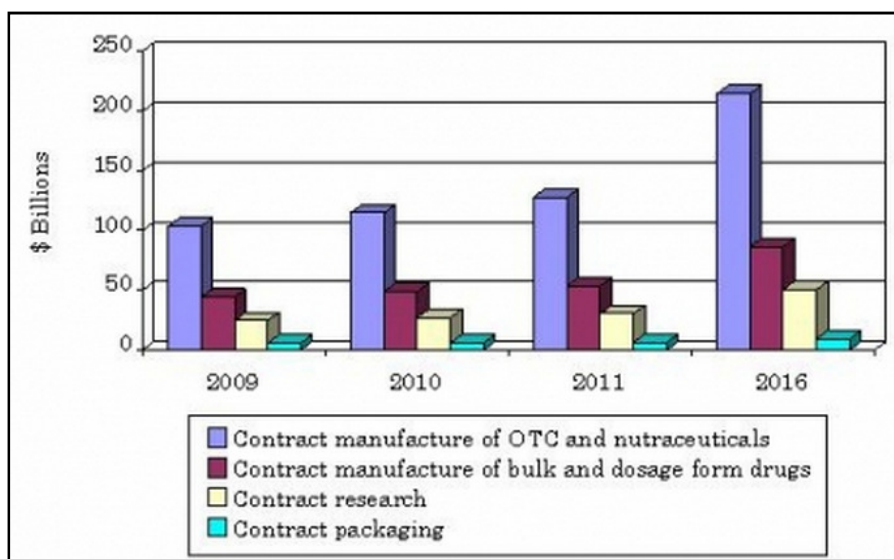


Figura 5: Receitas das empresas CMOs e CROs entre 2009-2016. Valor em Mil Milhões de dólares americanos.

Fonte: Adaptado a partir de (Dewan, 2011).

4. Perspectivas Futuras: Ensaios Clínicos e Indústria Farmacêutica

Existe uma forte corrente de opinião que considera que os futuros avanços terapêuticos irão acontecer sobretudo na base de um melhor conhecimento e compreensão dos processos patológicos à escala molecular. A confluência de conhecimentos de genética, imunologia, virologia, neurologia, terapia génica, etc., constituirá a base de apoio para a descoberta de novos medicamentos (Martí, 2008).

O ambiente de pesquisa na indústria farmacêutica tem-se alterado notavelmente. Isto, devido à incorporação de novos critérios científicos utilizados como base para a inovação em *design* de moléculas e desenvolvimento de novos fármacos (Martí, 2008).

Algumas alterações que já têm sido presenciadas são, por exemplo, o declínio da duração prolongada do desenvolvimento de novos fármacos, e uma colaboração mais estreita entre farmacêuticos, empresas e universidades (Kneller, 2010).

Sendo algumas áreas mais relevantes para o desenvolvimento clínico, segundo investigadores, indústria e população. Os medicamentos para estas áreas estão em desenvolvimento/*pipeline* ou com lançamento previsto para breve.

4.1. Medicamentos Órfãos

Segundo o Regulamento da Comissão Europeia N.º141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, um Medicamento órfão é um medicamento em cujo desenvolvimento a indústria farmacêutica não estaria interessada em condições normais de mercado. Dado que algumas patologias são tão infrequentes que o custo do desenvolvimento e introdução no mercado de medicamentos com vista ao seu diagnóstico, prevenção ou tratamento não seria amortizado pelos respectivos volumes de vendas previsíveis.

Os medicamentos órfãos destinam-se à prevenção, diagnóstico ou tratamento de condições de risco de vida, ou seja cronicamente debilitante e que não afetam mais de 5 em cada 10.000 pessoas (“Orphan medicinal products,” 2013).

Relativamente às políticas mundiais, a legislação dos medicamentos órfãos teve início nos EUA em 1983 com *Orphan Drug Act*, onde foram contemplados os incentivos à produção e comercialização deste tipo de medicamentos (Kneller, 2010), sendo-lhes

concedida exclusividade de mercado por 7 anos após a obtenção da NDA. No Japão os incentivos iniciaram-se em 1993, com o *Orphan Drug Regulation*, com uma exclusividade de mercado atingindo os 10 anos. A Austrália em 1998 desenvolveu o *Orphan Drug Policy*, onde a exclusividade atribuída foi de apenas 5 anos. A EU (União Europeia) em 1999, criou o regulamento para os medicamentos órfãos, aprovado pelo Parlamento Europeu em 2000 ((CE) N° 141/2000), que concede alguns incentivos. Ainda os medicamentos órfãos têm a exclusividade, conferida pela patente normal como medicamento inovador, acrescido de mais 10 anos pelo incentivo à investigação e desenvolvimento destes medicamentos (Gonçalves, 2009).

Actualmente, os medicamentos órfãos beneficiam de incentivos, tais como isenção de taxas pagas às Agências reguladoras (EMA/FDA), exclusividade de mercado na Europa e nos EUA, após aprovação de introdução no mercado, apoio à investigação, desenvolvimento e introdução no mercado e medidas especiais de apoio destinadas às pequenas e médias empresas, previstas por programas-quadro de investigação e desenvolvimento, tal como o Sétimo Programa-Quadro (2007-2013) (“Orphan medicinal products,” 2010). As empresas de biotecnologia são as principais contribuintes para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos órfãos. Porém, as universidades não ficam aquém das empresas de biotecnologia na descoberta de novos fármacos (Kneller, 2010).

Um relatório publicado em 2006, pelo Comité dos Medicamentos Órfãos, revelou que o número de medicamentos órfãos autorizados tinha aumentado anualmente desde a entrada em vigor do Regulamento (CE) N.º141/2000 e que iria continuar a aumentar nos próximos anos (“Orphan medicinal products,” 2013).

O interesse pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos órfãos será contínuo e assim a taxa com que os medicamentos órfãos chegarão ao mercado será constante. Oferecendo novas opções terapêuticas para os doentes portadores de doenças raras (Sofia & Gonçalves, 2011).

Os incentivos associados ao desenvolvimento de medicamentos órfãos permitem que esta actividade apresente lucros nos EUA, apesar do custo envolvido no desenvolvimento destes medicamentos. Já na Europa estes benefícios podem traduzir-se em reduções nos impostos, de até 50% dos custos com a investigação clínica e

atribuição de subsídios anuais para suportar custos com ensaios clínicos. Estes benefícios fiscais são geridos, quer pela União Europeia (UE) quer pelos Estados Membros, enquanto o financiamento para investigação depende de um apoio nacional. A isenção das taxas anuais, a exclusividade de mercado e o aconselhamento para a concepção dos estudos de investigação clínica são comuns aos EUA e UE (Gonçalves, 2009).

Na Europa, a EMA, ao reunir conhecimentos de diferentes Comitês especializados COMP (Comité de Medicamentos Órfãos), CAT (Comité de Terapias Avançadas) e CHMP (Comité dos Medicamentos para Uso Humano) e ao integrar a rede de peritos criada a nível europeu, faz com que a agência reguladora seja uma peça chave no desenvolvimento científico dos novos medicamentos. Pois assim consegue identificar as lacunas no desenvolvimento de medicamentos designados órfãos, analisando as razões para a sua descontinuação e propondo acções correctivas (Sofia & Gonçalves, 2011).

Uma colaboração conjunta entre EMA e FDA pode levar a redução das cargas administrativas para os promotores que queiram desenvolver medicamentos órfãos para os dois mercados. Sendo os novos desafios desenvolvimento e estudos conjuntos de pós-comercialização ou tratamento paralelo de questões relacionadas com o fornecimento do mercado, beneficiando de uma cooperação multinacional e de uma abordagem global (Sofia & Gonçalves, 2011).

Prevê-se uma grande necessidade de aumento das investigações para responder às necessidades médicas não satisfeitas. Na opinião de alguns peritos, para se ultrapassar estes desafios deve haver partilha atempada de recursos entre os parceiros, principalmente nas comunidades científicas e académicas, indústria, reguladores e doentes. Outras actividades de investigação devem ser estabelecidas, tais como recolha de dados de utilização *off-label* de medicamentos já existentes no mercado com potencial indicação terapêutica em doenças raras e ainda cooperação com as Associações de Doentes, o registo de doentes e a existência de uma rede europeia de referência de centros especializados (Sofia & Gonçalves, 2011).

Até 2016, espera-se que Novas Entidades Moleculares (NME) sejam lançadas. As terapias inovadoras estão previstas para doença de Alzheimer, doença autoimune, diabetes, cancro e também novas moléculas para Doenças Órfão. Haverá um conjunto de novas terapias com novos mecanismos de acção e uma maior biodisponibilidade de

opções para oferecer aos doentes (Figura 6) como pode ser visto na imagem seguinte (Kleinrock, 2012).

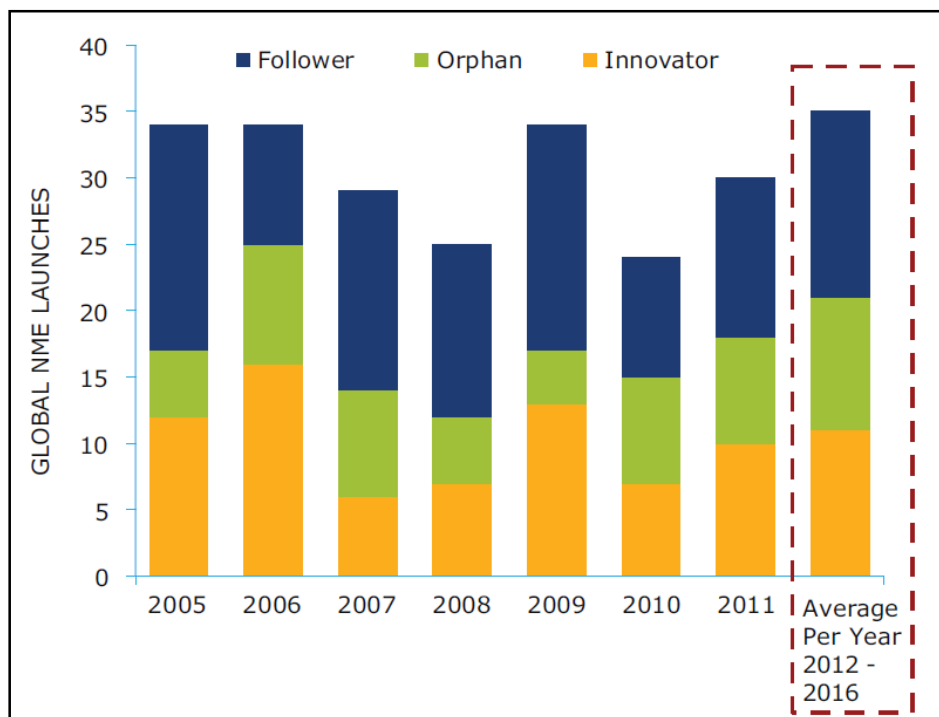


Figura 6: Os lançamentos Globais de Novas Entidades Moleculares (NME).

Fonte: Adaptado a partir de (Kleinrock, 2012).

4.2. Doenças Negligenciadas

Doenças negligenciadas são tipicamente caracterizadas como aquelas para as quais o tratamento medicamentoso adequado é inexistente e/ou o potencial de retorno sobre os esforços em I&D, para produzir novas terapias, é demasiado pequeno para as empresas investirem recursos significativos no campo. Assim, um grande número de pacientes, especialmente os que sofrem de doenças predominantes em regiões subdesenvolvidas, com baixo poder de compra, não têm acesso a terapias apropriadas. Muitas dessas doenças podem causar má qualidade de vida e/ou morte (Dimitri, 2012).

Aproximadamente, mil milhões de pessoas estão infectadas com uma ou mais Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs). As DTNs têm baixa mortalidade, mas apresentam altas taxas de morbilidade e são o quarto grupo mais devastador de doenças transmissíveis, ficando apenas atrás das infeções respiratórias, infeções por HIV e doenças do trato-gastrointestinal. A maioria das DTNs estão concentradas na África,

Ásia e América Latina (“US government response to global neglected tropical diseases, the,” 2012).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lista 17 DTNs, que são Úlcera de Buruli, Doença de Chagas, Dengue, Dracunculíase (Doença do verme da Guiné), Equinococose, Trematodíases/Fasciolíase transmitida por alimentos, Tripanossomíase humana africana (doença do sono), Leishmaniose, Lepra, Filariose linfática, Oncocercose (cegueira dos rios), Raiva, Esquistossomose, Helmintíase transmitida pelo solo, Teníase/Cisticercose, Tracoma e Bouba (treponematoses endémicas) (“The 17 neglected tropical diseases,” 2013) (“Which diseases are considered Neglected Tropical Diseases,” 2011).

O foco dos últimos tempos tem sido no esforço considerável de financiamento, para mobilizar instituições públicas e privadas, investigadores e empresas farmacêuticas em torno da I&D em doenças tropicais negligenciadas (Dimitri, 2012).

Programas de incentivos ao desenvolvimento de medicamentos para as DTNs têm sido desenvolvidos. Em 2006, o governo dos EUA lançou o seu primeiro programa de DTNs. Este foi criado com base na agência dos EUA, FDA, para o Desenvolvimento Internacional (USAID). O programa expandiu-se no âmbito de Iniciativas para as DTNs, em 2008. Já em 2009, houve uma maior atenção para as DTNs e ao mesmo tempo um aumento do financiamento, com o lançamento da Iniciativa Global de Saúde (GHI) (“US government response to global neglected tropical diseases, the,” 2012).

Na Europa existe uma iniciativa, a partir de cinco fundações europeias. Sendo estas, Cariplo, Gulbenkian, Mérieux, Nuffield e Volkswagen. A Iniciativa das Fundações Europeias para a Investigação Africana em Doenças Tropicais Negligenciadas (EFINTD), vê o controlo das DTNs como uma oportunidade de desenvolvimento, que está largamente inexplorado. Assim, com o controlo das DTNs, pode-se aliviar o sofrimento das populações mais pobres do mundo, tendo um impacto directo sobre a realização dos objectivos de Desenvolvimento do Milénio (“EFINTD’s fellowship programme,” 2013).

A iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas, DNDi (*Drug Neglected Disease*) é uma parceria sem fins lucrativos para o desenvolvimento medicamentos, que trabalha em I&D de novos tratamentos para as doenças mais negligenciadas. Criada em

2003 pela Organização Não Governamental (ONG) *Médicos Sem Fronteiras*, a iniciativa tem como principal objectivo disponibilizar até 2014, de seis a oito novos tratamentos que atendam as necessidades dos pacientes. Como objectivo secundário, a iniciativa DNDi esforça-se para utilizar e fortalecer a capacidade de pesquisa existente nos países endémicos, bem como consciencializar e despertar uma maior responsabilidade dos governos sobre a necessidade de desenvolver novos tratamentos para as doenças negligenciadas (Pontes, n.d.). Outra iniciativa é a MMV (Medicine for Malaria Ventura) que faz gestão e financiamento de projectos cuja à missão é reduzir a incidência da malária em países com a doença. Visa ainda, desenvolver e facilitar a distribuição de novos medicamentos eficazes e acessíveis (“Our mission & vision,” 2013).

A Declaração de Londres sobre DTNs (*London Declaration on Neglected Tropical Disease*), em 2012, visa unir esforços dos governos, fundação Bill & Melinda Gates, indústrias farmacêuticas, DNDi, dentre outras organizações, no combate a 10 DTNs até o início da próxima década (Boechat & Magalhães, 2012).

Várias entidades públicas e privadas concordaram com as metas e com os objectivos de combate às DTNs globais. Entre os objectivos e as metas para 2020, está:

- Erradicação de doença do verme da Guiné (Dracunculíase);
- Eliminação da Filariose linfática, lepra, doença do sono (Tripanossomíase) e tracoma;
- Controlo de esquistossomose, helmintoses, doença de chagas, leishmaniose visceral e oncocercose;

(“US government response to global neglected tropical diseases, the,” 2012).

Assim o combate a essas doenças, continua a depender grandemente de iniciativas dos governos e organizações filantrópicas.

4.3. Terapias Inovadoras

As empresas farmacêuticas estão procurando formas de sair da generalizada crise de rentabilidade que afecta a indústria. Alguns dos caminhos possíveis podem passar por compreender melhor a biologia das doenças subjacentes, melhor validação dos alvos de fármacos, ou uso de biomarcadores e medicina personalizada. Estes avanços científicos

estão aguardando um grande impulso, logo que as empresas farmacêuticas consigam alterar os seus modelos de negócios, o que pode implicar consolidação via fusão e aquisição, aumento de parcerias, investimento em tecnologia de informação, *outsourcing*, optimização do *back-office*. A reavaliação da estratégia de I&D e a reformulação das respectivas operações têm, também, sido alvo da atenção dos responsáveis das empresas farmacêuticas (Schuhmacher et al., 2013).

As empresas farmacêuticas e de biotecnologia têm usado cada vez mais biomarcadores para contribuir em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Funcionando, em alguns casos como diagnósticos companheiros, isto é, teste para identificar a probabilidade de um paciente responder a um fármaco ou desenvolver eventos adversos. Em média 30-50% dos medicamentos em desenvolvimento tem incluído um programa de biomarcador, sendo um dos objetivos da indústria farmacêutica o aumento deste rol (Davis et al., 2009).

Uma maior compreensão da biologia do cancro demonstrou que estas são doenças heterogêneas, o que leva a existência da probabilidade do tratamento do cancro se fazer com efeitos moleculares específicos do paciente e aspectos do microambiente do tumor. A FDA reconheceu que testes de diagnósticos em que são utilizados biomarcadores, podem ter um papel importante na seleção de pacientes que são propensos a responder a terapias específicas. Fármacos-alvo são dirigidos nas sinalizações celulares defeituosas, o que pode ser eficaz em apenas um pequeno subgrupo de pacientes ou também ser eficaz principalmente em doentes oncológicos. Um exemplo bem conhecido de fármacos-alvo e seus respectivos biomarcadores são o trastuzumab (cancro mama) e o imatinib (tratamento leucemia mieloide crónica) que inibe a produção do *BCR-ABL*⁵. (Kelloff & Sigman, 2012).

Alguns factores científicos e clínicos têm colocado limitações no ritmo de desenvolvimento, pois em algumas doenças os mecanismos moleculares são insuficientes para seleccionar racionalmente biomarcadores em estágios precoces de desenvolvimento (Davis et al., 2009). As características e eventos moleculares que antecedem o cancro (danos no ADN, stress oxidativo, stress mitótico pró-apoptótico e

⁵ BCR-ABL – Gene quimérico resultante da fusão que ocorre entre a extremidade 3’ do gene BCR (Breakpoint Cluster Region) e a extremidade 5’ do proto-oncogene ABL (Abelson), que codifica uma proteína tirosina-quinase com elevada actividade, sendo este o evento patogenético fundamental da leucemia mieloide crónica (A. Macedo, 2010e).

stress metabólico) podem ser considerados como fontes de biomarcadores do cancro e podem ser alvos de intervenção terapêutica. Avanço na genómica, biologia celular e molecular e patologia dos tecidos estão fornecendo as ferramentas para identificar e avaliar biomarcadores de progressão do cancro (Kelloff & Sigman, 2012).

Uma outra forma de encontrar tratamentos inovadores é a tecnologia de *microrrays*. Esta tecnologia é definida como a possibilidade de avaliação em simultâneo da expressão de milhares de genes em diferentes tecidos de um determinado organismo, e em diferentes estágios de desenvolvimento ou condições ambientais. Esta tecnologia pode ser largamente utilizada para estudar as funções e as interações dos genes dentro do contexto global do genoma dos seres humanos, devido ao seu carácter prospectivo (Rosa, Roha, & Furlan, 2007).

A tecnologia de *microrrays* oferece a possibilidade de detectar milhares de genes de uma pequena amostra em simultâneo e analisar a expressão dos genes. Com os resultados obtidos as empresas de biotecnologia e as indústrias farmacêuticas podem identificar alvos terapêuticos mais facilmente e também identificar indivíduos com o mesmo padrão de características biológicas, contribuindo, assim, na seleção dos candidatos mais adequados para participar em ensaios clínicos de novos medicamentos. Em 2007 esperava-se que esta tecnologia emergente tivesse o potencial de ajudar os profissionais de saúde a seleccionar os medicamentos mais eficazes, ou que menos efeitos colaterais apresentassem para os doentes. As aplicações são em diversas áreas, tais como, cancro em determinados tecidos, tecnologia transgénica e potencialmente no desenvolvimento de novos fármacos (Rao & Srinivas, 2011).

Já a medicina personalizada constitui um modelo de prática clínica que utiliza dados moleculares, dados genéticos, dados não genéticos, informações demográficas, clínicas e observações para definir o melhor tratamento e resultados para a saúde dos pacientes. A definição de medicina personalizada ainda não é consensual, mas a visão comum é de que os fármacos e suas doses sejam feitos de maneira mais segura e mais eficaz, pois são escolhidos de acordo com a composição genética de um determinado indivíduo (Lesko, 2007).

Os dois principais patamares para a medicina personalizada são as Terapias-Alvo e Dosagem-Alvo. Nas terapias-alvo temos como exemplo os anticorpos monoclonais que são utilizados no tratamento de cancros (trastuzumab – utilizado no tratamento cancro

da mama metastático). Na dosagem-alvo a varfarina é um grande exemplo, devido à estreita margem terapêutica que este fármaco apresenta. Assim, com a medicina personalizada a dose pode ser guiada pelo conhecimento das enzimas *CYP* (e.g.) e os alvos terapêuticos podem ser detectados utilizando anticorpos monoclonais. No Japão foi relatado o desenvolvimento de um protótipo que permite aos médicos verificarem o estado dos genes do metabolismo e assim, determinar como será a resposta de um indivíduo perante um determinado fármaco. Contribuindo para adaptar rapidamente a seleção de qualquer fármaco (e.g. irinotecano) ou dose do fármaco (e.g. varfarina) em resposta à genética individual do doente (Lesko, 2007).

Com isso destaca-se a função e avaliação de biomarcadores que são úteis no desenvolvimento de medicamento contra o cancro e assistência ao paciente. E ainda a sua utilização no avanço da medicina personalizada para pacientes com cancro. O que envolve a identificação de pacientes que são susceptíveis de responder ou não, a um dado tratamento, por exemplo através do diagnóstico de companhia e medir a actividade de tratamento, isto é, a sua eficácia. O uso e desenvolvimento de estratégias de biomarcadores do cancro têm sido amplamente comentado na literatura (Kelloff & Sigman, 2012).

A medicina personalizada tem sido associada a fármacos nos diagnósticos contemporâneos. Um exemplo é o da *Pfizer*, que utilizou em ensaios clínicos a medicina personalizada para identificar doentes que eram mais propensos a responder a terapia anti-retroviral com maraviroc. Outro exemplo da utilização da medicina personalizada é da *Merck*, com o fármaco rofecoxib. Em que o objectivo era identificar doentes em ensaios clínicos tardios com risco de apresentar eventos adversos graves e raros. Assim, com recolha de amostras de *ADN* dos indivíduos inscritos em ensaios clínicos e exploração de causas genéticas de eventos adversos com testes de diagnóstico, poderiam prever os pacientes que apresentam risco (Lesko, 2007).

As terapias inovadoras podem contribuir para um grande avanço na indústria farmacêutica, tanto no desenvolvimento pré-clínico como no desenvolvimento clínico. Porém, estas tecnologias não estão em grande voga, até o momento, como anteriormente se esperava.

4.4. Doenças agudas vs. crônicas

Os patrocinadores do desenvolvimento de fármacos estão cada vez mais focados em medicamentos para tratar indicações crônicas e complexas, tais como as doenças psiquiátricas, neurológicas e cancro. Os programas clínicos para estas indicações tendem a ser maiores, mais longos e mais complexos do que para os outros, resultando, entre outras coisas, na necessidade de recrutamento de maior número pacientes em ensaios clínicos (Kaitin, 2010a). Existe uma considerável heterogeneidade no tempo necessário para concluir os ensaios clínicos. Medicamentos para doenças crônicas podem exigir ensaios clínicos mais longos do que os medicamentos para doenças agudas, tornando alguns ensaios mais complexos (Allain, Henry, & Kyle, 2009).

Uma estratégia que se concentra em grandes populações de doentes com alto potencial de vendas contribui para elevados custos de desenvolvimento, incluindo os dos ensaios clínicos. Este modelo foi muito adotado na década de 90, com as empresas a concentrarem esforços na descoberta de terapias para doenças crônicas, tais como hipertensão, artrite, hipercolesterolemia e depressão (Kaitin, 2010b).

Porém, este cenário tem-se modificado, levando alguma I&D à exploração de nichos de mercado em que a venda de Blockbuster não está garantida.

4.5. Fármacos prioritários

As novas terapias a serem desenvolvidas resolverão as necessidades ainda não satisfeitas dos doentes. Com isto surgirão importantes novas opções de tratamento para melhorar a qualidade de vida dos doentes. Neste rol inclui-se: medicação oral para esclerose múltipla com aumento da eficácia e conveniência do doente, dois tratamentos lançados para arritmias, o que amplia as opções terapêuticas, tratamento para o melanoma metastático melhorando a taxa de sobrevivência e a primeira vacina contra o cancro da próstata (Gatys, 2011).

As principais classes terapêuticas que impulsionam o crescimento de medicamentos de marca entre 2010 e 2015 serão Oncologia, que deverá manter-se como classe terapêutica líder, diabetes, impulsionado pelo aumento da prevalência da doença e pela captação de novos agentes antidiabéticos orais e doenças autoimunes. Outras classes terapêuticas que continuarão em crescimento, mas mais lento são Asma e DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), os inibidores da angiotensina e inibidores da

agregação plaquetar, ambos para doenças cardiovasculares. Quanto aos reguladores lipídicos prevê-se um decréscimo até 2015. De um valor de \$37 mil milhões de dólares em 2010 para \$31 mil milhões de dólares em 2015 (Tabela 1) e (Figura 7) (Stirling, 2011).

Tabela 1: Previsão das Classes Terapêuticas em Crescimento entre 2010-2015.

Fonte: Adaptada a partir de (Stirling, 2011)

Área Terapêutica	% Anualmente (2010-2015)	Valor (Bilhões Dólares)
Oncologia	5-8%	\$75-80
Diabetes	4-7%	\$43-48
Doenças Autoimunes	6%	\$30
Asma/DPOC	2-5%	\$41-46
Inibidores Angiotensina	1-4%	\$28-33
Inibidores Agregação Plaquetar	4-7%	\$18-22

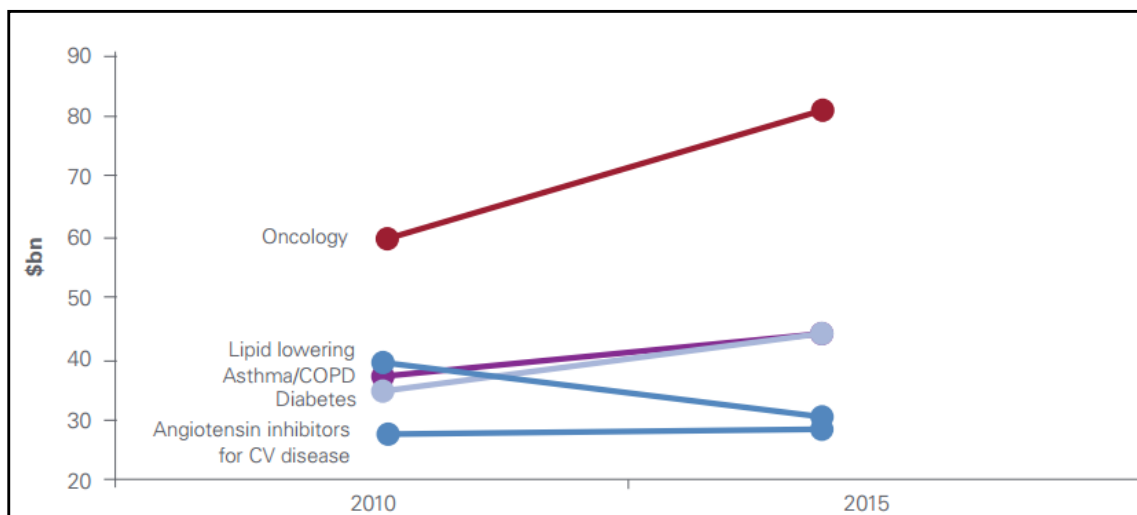


Figura 7: Previsão das Classes Terapêuticas em Crescimento entre 2010-2015.

Fonte: (Stirling, 2011).

Segundo a perspectiva do IMS *Institute*, até 2016 novos medicamentos transformarão os cuidados de saúde associados ao tratamento de um grande número de doenças, tais como cancro, doenças cardíacas, e desordens do sistema nervoso central. Uma vez que alguns países têm atrasos no acesso a medicamentos (e.g., países emergentes), o

objectivo nos próximos anos será disponibilizar estes medicamentos a estas regiões geográficas. Isso implicará importante progresso nos cuidados prestados a milhões de pessoas que, nessas regiões, sofrem de doenças como a diabetes, cancro e doenças autoimunes (Kleinrock, 2012).

Até 2016, espera-se que a taxa anual global de lançamento de novas entidades moleculares (NME) seja recuperada, com uma perspectiva de 32-37 NME por ano. Terapias inovadoras estão previstas para a Doença de Alzheimer, doenças infecciosas, cardiovasculares, doenças respiratórias, bem como doenças raras e negligenciadas. O mais alto nível de gastos será nas classes medicamentosas para tratamento do cancro, diabetes e asma/DPOC. As vinte áreas terapêuticas na figura abaixo, correspondem a 42% da despesa total. Sete das 20 principais classes são especialidades (e.g injectáveis, alto custo, biológicos ou que exigem uma cadeia de frio para distribuição. Geralmente usados por especialistas) muitas vezes com novos mecanismos de acção e melhoramento da eficácia e representam muitas das mais importantes e recentes inovações da indústria farmacêutica (Figura 8) (Kleinrock, 2012).

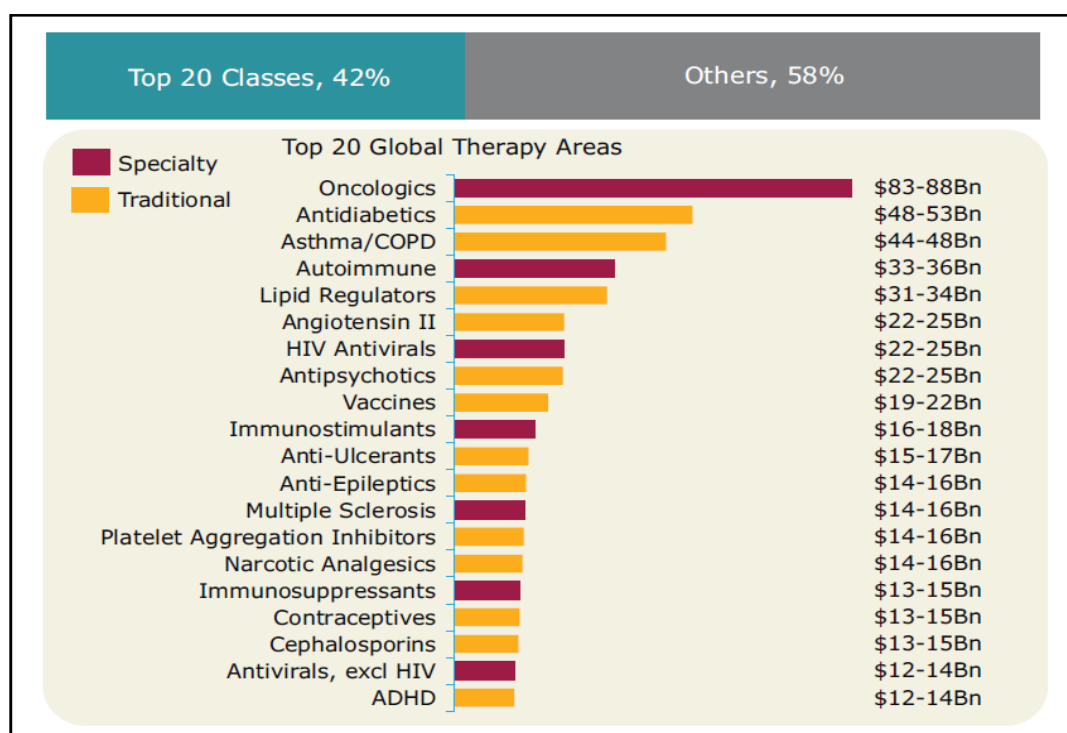


Figura 8: Gastos com medicamentos em 2016.

Fonte: Adaptado a partir de (Kleinrock, 2012).

4.6. Fármacos em *Pipeline*

Os investidores estão preocupados com a viabilidade dos *Pipelines*, isto é, estão interessados na capacidade das grandes empresas farmacêuticas para trazer novos

produtos para o mercado com sucesso suficiente para gerar e sustentar o crescimento dessas empresas (Kaitin, 2010a).

A previsibilidade do lançamento de novos fármacos ao longo de um período de vários anos é a melhor forma de as empresas farmacêuticas transformarem uma parte do valor do seu *pipeline* em valor de mercado (Stirling, 2011).

O tratamento para doenças globais prioritárias irá melhorar devido à disponibilidade de novos medicamentos, especialmente para o cancro. Os lançamentos recentes, e os *pipelines* esperados em 2016, irão preencher apenas parcialmente as lacunas farmacêuticas identificadas pela OMS em 2004. As lacunas farmacêuticas mais prevalentes são aquelas que afetam o desenvolvimento mundial (e.g. Doenças negligenciadas) (Figura 9). (Kleinrock, 2012).

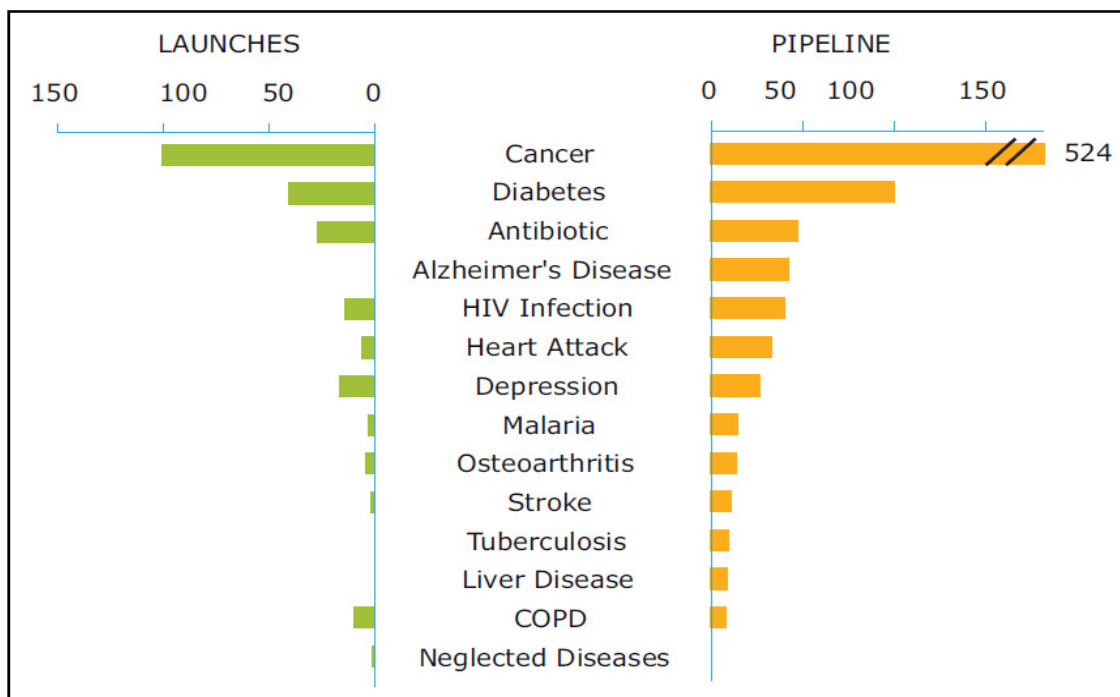


Figura 9: Lançamento e pipeline de doenças prioritárias. Relatório da WHO concluiu que havia 13 doenças prioritárias com lacunas farmacêuticas entre 2004-2011. O pipeline inclui produtos em pesquisa de fase II, III e pré-registo. Doenças negligenciadas incluem: Doença de Chagas, Dengue, Tripanossomíase, Esquistossomose e Leishmaniose.

Fonte: Adaptado a partir de (Kleinrock, 2012).

Actualmente, mais de 3200 novos medicamentos estão em desenvolvimento. Muitos desses potenciais novos medicamentos irão falhar em ensaios clínicos, mas alguns podem representar novos tratamentos para o futuro (“New medicines in development,”

2007). Alguns desses novos medicamentos em desenvolvimento e que estão em *pipeline* são para tratamento do cancro, da diabetes, das doenças cardíacas, da asma e de doenças do foro mental (Ottiglio, 2013).

Empresas de pesquisa biofarmacêutica dos EUA estão a desenvolver 74 medicamentos para o tratamento ou prevenção da asma, 54 medicamentos para tratar DPOC, 444 medicamentos para prevenir e tratar distúrbios neurológicos (epilepsia, esclerose múltipla, doença alzheimer e Parkinson), 221 novos medicamentos para tratar a diabetes, cerca de 981 medicamentos e vacinas para o cancro e aproximadamente 395 novos medicamentos estão em *pipeline* para combater doenças infecciosas. Em alguns relatórios produzidos pela associação de Investigação e Produção Farmacêutica da América (PhRMA), são mencionados estes novos medicamentos (“New medicines in development,” 2007).

Na asma todos os novos medicamentos estão em ensaios clínicos ou aguardando revisão da FDA. Com os novos medicamentos em *pipeline*, espera-se que se reduzam os custos económicos que a asma acarreta. Exemplos de alguns medicamentos que em 2012 estavam a ser testados são (PhRMA Asma, 2012):

- Anticorpos monoclonais que inibem os eosinófilos de se acumularem nos pulmões.
- Nova terapia de inalação que aproveita as defesas naturais do corpo nas vias aéreas contra a asma.
- Medicamentos que bloqueiam a pró-inflamatória, devido aos efeitos da prostaglandina em asma alérgica.

Na DPOC os 54 novos medicamentos para tratamento, estão nas fases posteriores de *pipeline*, isto é, em ensaios clínicos ou aguardando revisão da FDA. As novas abordagens de tratamento da DPOC incluem (PhRMA DPOC, 2012):

- Terapia com células-tronco adultas, que tem como alvo uma proteína no sangue que é normalmente elevada em pacientes com DPOC.
- Anticorpo monoclonal que actua sobre os receptores de IL-1, que estão envolvidos nas condições inflamatória.

Nos distúrbios neurológicos os medicamentos em desenvolvimento estão tanto em ensaios clínicos como em avaliação pela FDA. Nestes medicamentos incluem-se: 82

medicamentos para Doença de Alzheimer; 82 medicamentos para Dor Crónica; 62 medicamentos para Tumores Cerebrais; 38 medicamentos para Esclerose Múltipla; 28 medicamentos para Epilepsia e Convulsões; 27 medicamentos para doença de Parkinson; 25 medicamentos para dor de cabeça onde estão incluídas as enxaquecas (Figura 10). Ainda outros novos medicamentos que estão em desenvolvimento são indicados para Esclerose Lateral Amiotrófica (ALS), Traumatismos Cerebrais, doença de Huntington, Lesão Medular e Paralisia Cerebral. Muito destes novos medicamentos apresentam formas inovadoras de acção, nomeadamente (PhRMA Neurological Disorders, 2013):

- Terapia genética para restaurar a função neuronal na doença de Alzheimer. Esta terapia encontra-se em ensaios clínicos e é concebida para activar o factor de crescimento no nervo (NGF). O NGF é uma proteína que ocorre naturalmente e é importante para a sobrevivência do neurónio. A terapia genética é injectada na região do cérebro onde ocorre a degeneração dos neurónios na doença de Alzheimer. Pensa-se que a resultante expressão sustentada pelo NGF pode restaurar a função perdida dos neurónios, restaurando a memória e melhorando a cognição.
- Terapia génica como uma possível abordagem para doença de Parkinson. Com inserção de genes que podem alterar ou substituir um gene mutado ou produzir uma nova proteína terapêutica completamente diferente. O que existe hoje para combater a doença de Parkinson, são uma série de tratamentos para mitigar os sintomas da doença, mas nenhum que substitua as células nervosas que foram perdidas como resultado da doença ou que interrompa a sua progressão. Outra forma terapêutica que está em ensaios clínicos, utiliza um Vírus Adeno-Associado (AAV) inactivado, como um vector para entregar neurturina. Desta forma pretende-se restaurar as células danificadas e proteger as células da degeneração provocada pela doença. Esta pode vir a ser uma importante opção terapêutica.

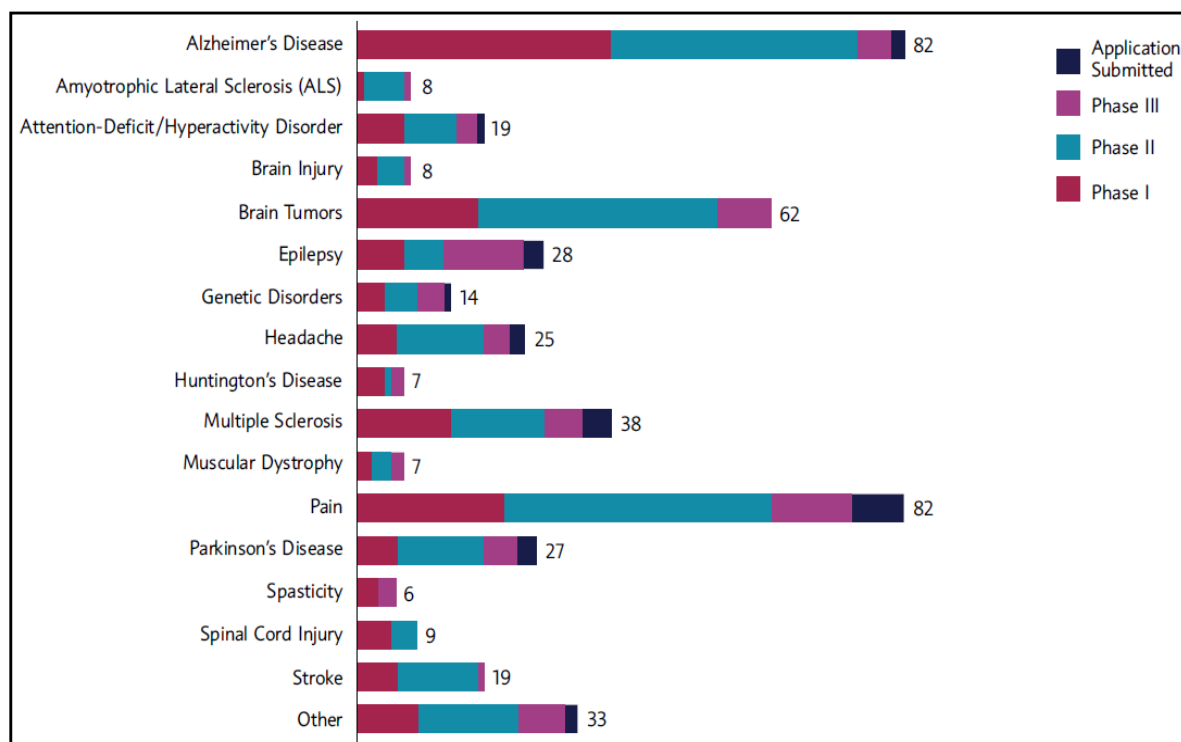


Figura 10: Medicamentos em desenvolvimento para Doenças Neurológicas e Fase de desenvolvimento.

Fonte: Adaptado a partir de (PhRMA Neurological Disorders, 2013).

Os novos medicamentos para tratar a diabetes e condições relacionadas estão tanto em ensaios clínicos como aguardando aprovação pela FDA. Com os medicamentos actualmente em *pipeline*, espera-se reduzir os custo económicos com a diabetes. Exemplos de alguns medicamentos sendo testados incluem (PhRMA Diabetes, 2012):

- Medicamentos que melhoram a dependência de glicose na secreção de insulina.
- Medicamentos destinados a inibir uma enzima ligada à neuropatia diabética.
- Medicamentos para tratar a diabetes tipo 2, que permitem a administração apenas uma vez por semana.

Dos 981 medicamentos para tratamento do cancro em *pipeline*, muitos são fármacos de alta tecnologia. Outras terapias envolvem investigação inovadora, usando medicamentos já existentes, mas de novas formas. Neste incluem-se (PhRMA Cancer, 2012):

- Medicamentos que interferem com o metabolismo das células cancerígenas, privando-as da energia fornecida pela glicose.
- Terapia que utiliza a nanotecnologia para entrega de medicamentos em células cancerígenas. Potencialmente superando algumas limitações dos tratamentos existentes.

Para as doenças infecciosas encontram-se em ensaios clínicos ou análise pela FDA, 88 fármacos antibióticos/antibacterianos para tratamento de pneumonia e tuberculose, 96 antivirais para tratamento do vírus como da hepatite, herpes e da gripe, 145 vacinas para prevenir ou tratar doenças, tais como infecções por estafilococos e infecções pneumocócicas. Alguns exemplos de potenciais medicamentos para o combate de doenças infecciosas incluem:

- Anticorpos monoclonais que se ligam a combinados, neutralizando e destruindo as toxinas causadas por infecção por *E.coli*.
- Fármaco para a mais comum e difícil forma da hepatite C, que inibe a enzima essencial à replicação viral.
- Fármaco contra a malária tem-se mostrado activo contra *Plasmodium falciparum*, que é resistente aos tratamentos actuais.
- Novo tratamento que funciona bloqueando a capacidade do vírus da varíola para se espalhar para outras células, impedindo-o de causar doença.

Investigadores estão também concentrando seus esforços em novos tratamentos para infecções fúngicas, herpes, gripe, meningite, pneumonia, infecções respiratórias por rotavírus, sepe, varíola, infecções do trato urinário, entre outros (Castellani, 2010).

Além de investir em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, as indústrias farmacêuticas também têm-se envolvido activamente para garantir que os medicamentos para as doenças não transmissíveis, bem como para as doenças infecciosas, serão apropriados e disponibilizados para comunidades carentes e sem recursos (Ottiglio, 2013).

É urgente a necessidade de desenvolvimento de novos agentes antibióticos, devido às doenças infecciosas serem a segunda maior causa de morte no mundo e às altas taxas de resistência microbiana, especialmente em ambiente hospitalar. Têm levado nos últimos tempos os investigadores a colocar a atenção em recursos naturais ainda pouco explorados. Organismos provenientes de ecossistemas recentemente explorados estão associados a nova diversidade química. Por isso, uma grande diversidade de organismos tem sido explorada nos mais diversos habitats, que apresentam condições ambientais extremas, tais como alterações drásticas de temperaturas, pH, humidade e/ou luminosidade (Guimarães et al., 2010).

No combate a microorganismos resistentes, fármacos com novos mecanismos de acção deverão apresentar vantagens à emergência de novos medicamentos. As estratégias

desenvolvidas na tentativa de otimizar processos de elucidação de mecanismos de acção de candidatos a fármacos antibióticos são ensaios baseados em *microarray* e biomarcadores (Guimarães et al., 2010).

Na Europa, a Iniciativa para Medicamentos Inovadores (IMI), que é uma iniciativa público-privada, tem como objectivo acelerar o desenvolvimento de novos medicamentos e garantir segurança para os doentes. A IMI lançou recentemente um programa sobre resistência antimicrobiana, com o intuito de revigorar o desenvolvimento de novos antibióticos. A descoberta de novos fármacos para a multirresistência dos patogénicos gram-negativos, serão promovidos pelo apoio à investigação. Estes fármacos terão como mecanismo de acção a penetração e o transporte de fármacos através da parede bacteriana utilizando compostos de chumbo, estando esta técnica numa fases precoces dos ensaios clínicos (Goldman, Compton, & Mittleman, 2013).

A diversificação e a ampliação do *pipeline* das empresas farmacêuticas aumenta a busca por ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos. No entanto há elevados custos fixos para manter a estrutura para realização dessas etapas na própria empresa, além do facto de produtos distintos exigirem infraestruturas e capacitações específicas para as ampliações (Pieroni et al., 2009). Assim, as empresas de *outsourcing* contribuem para amenização destes custos. O que pode levar a um aumento de fármacos em *pipeline*.

4.7. Open innovation

Chesbrough descreveu pela primeira vez, em 2003, *Open Innovation* (OI) e definiu que é um paradigma que assume que as empresas podem e devem usar ideias externas, e não só internas. Seguindo por caminhos de ideias internas e externas para o mercado, de forma a levar aos avanços da tecnologia às empresas. Assim, a OI combina ideias internas e externas para criação de valor, pressupondo também que as ideias internas podem ser rentabilizadas no mercado através de canais externos, gerando assim um valor adicional para as empresas (Chesbrough, 2003).

A indústria farmacêutica tem enfrentado alguns problemas, tais como o aumento da complexidade das novas tecnologias, a dificuldade das empresas farmacêuticas tradicionais em reterem especialistas altamente qualificados, o aumento da pressão sobre o tempo e os elevados custos de desenvolvimento de novas moléculas. Face a

esses desafios, as empresas farmacêuticas multinacionais começaram a perceber o potencial de OI. Assim, desde há alguns anos, as empresas farmacêuticas começaram a explorar fontes externas de inovação, acesso a ideias, a tecnologias e a projectos de I&D. Também buscam *know-how* externo pelo *outsourcing*, seja para atender a demanda de tempo de desenvolvimento, acesso a custos mais reduzidos, acesso a conhecimento externo e *know-how* que as empresas não possuem nem querem ter dentro das suas organizações (Schuhmacher et al., 2013).

Algumas empresas têm feito experiências com modelos mais radicais de OI. Como é o caso da *Eli Lilly*, em 2001, que lançou a primeira plataforma de resolução de problemas na internet, conectando empresas e desafiando-as na pesquisa de potenciais soluções. Dentro de uma plataforma para partilha de ideias, *Open Innovation Drug Discovery*, com o objectivo de promover a colaboração entre os investigadores que trabalham dentro e fora da organização, a *Eli Lilly* anunciou a Iniciativa *Phenotypic Drug Discovery*, em 2009. Através desta iniciativa, disponibiliza informação sobre ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos permitindo que esse conhecimento esteja disponível para instituições académicas e para outras fontes de novas colaborações e compostos (Hunter & Stephens, 2010).

No campo das doenças tropicais negligenciadas, a *GlaxoSmithKline* (GSK) anunciou a criação de um fundo comum de patentes. Este fundo visa remover a propriedade intelectual, que muitas vezes funciona como uma barreira para a investigação. Desta forma facilita-se e promove-se a partilha de conhecimentos com vista a descobrir novas terapias para o tratamento para doenças negligenciadas (Hunter & Stephens, 2010).

Ao mesmo tempo, algumas empresas farmacêuticas têm alinhado suas estruturas organizacionais para aceder a inovação externa de forma mais eficiente. Em 2007, a GSK lançou um Centro de Excelência para a Descoberta de fármacos. Este resultou em alianças com parceiros externos para facilitar a descoberta de novos fármacos. Simultaneamente encerrou vários centros de I&D na Europa e transferiu algumas das suas capacidades de I&D para países emergentes. A *Pfizer* reduziu seu orçamento de I&D e em 2010 estabeleceu um Centro de Inovação Terapêutica em modelo de OI que visa parcerias globais entre a *Pfizer* e centros académicos médicos (Schuhmacher et al., 2013).

Esta co-criação envolve a partilha dos custos e benefícios de inovação. Estes benefícios resultam da propriedade intelectual, de acordo com a contribuição relativa das várias partes. Isso inclui *royalties* e direitos de comercialização. Os direitos de propriedade intelectual são assegurados por meio de estratégias de proteção adequadas e harmonizadas acordadas pelos participantes (Hunter & Stephens, 2010).

Uma outra interpretação de OI é que todas as colaborações devem exigir dinheiro directo da indústria para ser de valor. Isso não significa que tenha que ser necessariamente assim. Muitos pesquisadores académicos ficam muito motivados pelos benefícios tangíveis e intangíveis adquiridos a partir das parcerias com a indústria, tais como o acesso a ferramentas, reagentes e conhecimentos. Consequentemente, as contribuições em espécie destes pesquisadores podem permitir a partilha de risco e o acesso a diversidade de pensamento, sem contribuições iniciais em dinheiro, beneficiando todas as partes (Hunter & Stephens, 2010).

Desde 2006 que OMS solicitou às instituições de pesquisa e às empresas para registar voluntariamente todos os estudos médicos em que testes e tratamentos são feitos em seres humanos. Incluindo os primeiros estudos, que envolvem doentes ou voluntários saudáveis. Assim os dados passaram a fazer parte do *Clinical Trials Registry Platform International*, passando a ser uma importante iniciativa que visa padronizar a forma como a informação sobre estudos médicos é disponibilizado ao público. Esta iniciativa tem como objectivo responder às crescentes demandas de transparência e cumprir responsabilidades éticas sobre todos os estudos que implicam participantes humanos, isto é, ensaios clínicos (Schmid, 2006).

No site do INFARMED, foi publicado que, desde 2011 a informação sobre os ensaios clínicos de uso humano e que estão em curso na União Europeia, estaria acessível a todos os cidadãos europeus a partir do portal Registo de Ensaio Clínicos da União Europeia e mais recentemente, através da rede internacional de registos de Ensaio Clínicos da OMS. Ficando assim a informação, com especial interesse para doentes e profissionais de saúde, globalmente acessível (“Publicação de Ensaio Clínicos,” 2013).

Em 2011 o vice-presidente sénior da empresa farmacêutica GSK, transmitiu em uma entrevista à revista *Nature*, que a indústria farmacêutica está passando por sua maior remodelação em décadas. A empresa analisou 13 mil compostos contra o parasita da malária, e disponibilizou os estudos destes compostos em domínio público para tentar

criar um esforço virtual de descoberta de fármacos. Assim, as pessoas podem consultar e aceder a essa informação, colocar suas próprias informações de volta e juntos, podem construir um novo paradigma de descoberta fármacos (Cressey, 2011).

Na perspectiva de Hunter e Stephens, OI é um modelo valioso para as grandes empresas farmacêuticas. Fornecendo uma considerável flexibilidade, contribuindo para um rápido *ramp-up* ou diminuição de actividades em áreas específicas, o que ajudaria a indústria farmacêutica a manter-se em linha com o ritmo acelerado das mudanças na comunidade de pesquisa externa. Esse modelo permite às empresas farmacêuticas tornarem-se mais próximas dos pacientes, das suas necessidades e dos outros *stakeholders*. Com este modelo beneficia a própria indústria farmacêutica, mas também instituições académicas, empresas de biotecnologia e os pacientes (Hunter & Stephens, 2010).

4.8. Licenças e Desenvolvimento clínicos

O presente ambiente de I&D de medicamentos é caracterizado por grandes desafios, incluindo o facto de os *pipelines* da indústrias farmacêutica serem insuficientes para substituir as receitas de medicamentos que perderão suas patentes e passarão a genéricos (Kneller, 2010).

As empresas de biotecnologia têm tido um importante papel no desenvolvimento de novas moléculas. Adquirem licenças e traduzem invenções universitárias de ponta em protótipos ou patentes. Podendo ainda procurar contratar professores universitários como consultores, que oferecem conselhos, resolução de problemas ou ajudam a testar novas ideias (Kirkman, 2013). Ao contrário das empresas farmacêuticas as empresas de biotecnologia tendem a empreender o desenvolvimento precoce de fármacos inovadores das universidades (Kneller, 2010).

As Licenças envolvem a venda a uma empresa do direito de usar as invenções de uma entidade, em troca de receita na forma de taxas iniciais no momento da realização do licenciamento e pagamento de *royalties* anuais, que são dependentes do sucesso comercial da tecnologia. Ao licenciar uma invenção, uma empresa adquire *know-how* em forma de patente (Kirkman, 2013).

Dada a evolução tecnológica, o ecossistema das empresas farmacêuticas tem sido reformulado para se tornar mais eficiente e permitir ganhos, verificando-se a divisão do trabalho e do investimento em I&D. No entanto, esses ganhos dependem do tempo de

transferência de tecnologia. Assim o licenciamento tornou-se um meio importante na transferência de tecnologias inovadoras, nas últimas décadas. Com o importante crescimento dos mercados de tecnologia, o tempo de licenciamento tornou-se uma consideração essencial. O tempo aumenta o custo de inovar e pode levar ao abandono da inovação (Allain et al., 2009).

A especialização em diferentes fases do processo de inovação é comum em muitas indústrias. Por exemplo, pequenas empresas de biotecnologia podem ter uma vantagem comparativa na descoberta de fase inicial (*early stage*) em certas áreas, enquanto grandes empresas farmacêuticas são consideradas mais eficientes na condução de fases mais tardias (*late stage*) dos ensaios clínicos (Allain et al., 2009).

No desenvolvimento clínico os custos são muito elevados e normalmente aumentam significativamente a cada fase. Acredita-se que, os custos dos ensaios devem ser maior para as empresas de biotecnologia do que para as indústrias farmacêuticas. Pois as indústrias podem explorar suas relações já estabelecidas com hospitais e locais de execução de ensaios clínicos, podendo também beneficiar de economias de escala no âmbito da gestão dos ensaios clínicos (Allain, Henry, & Kyle, 2011).

A colaboração em I&D e acordos de licenciamento tem sido uma importante fonte de capital para as empresas de biotecnologia em estágio inicial. Os licenciamentos mais atrativos são plataformas de descoberta que possam gerar novas classes terapêuticas ou candidatos a fármacos com informação de dados clínicos relevante (H. Cartwright, 2013).

O licenciamento nas fases de descoberta e pré-clínica, diminuiu significativamente em 2012, invertendo a tendência observada no ano anterior. No entanto, o número de acordos de licenciamento de fármacos em estágio clínico permaneceu relativamente robusto, apesar do abrandamento global da actividade de licenciamento (Figura 11) (H. Cartwright, 2013).

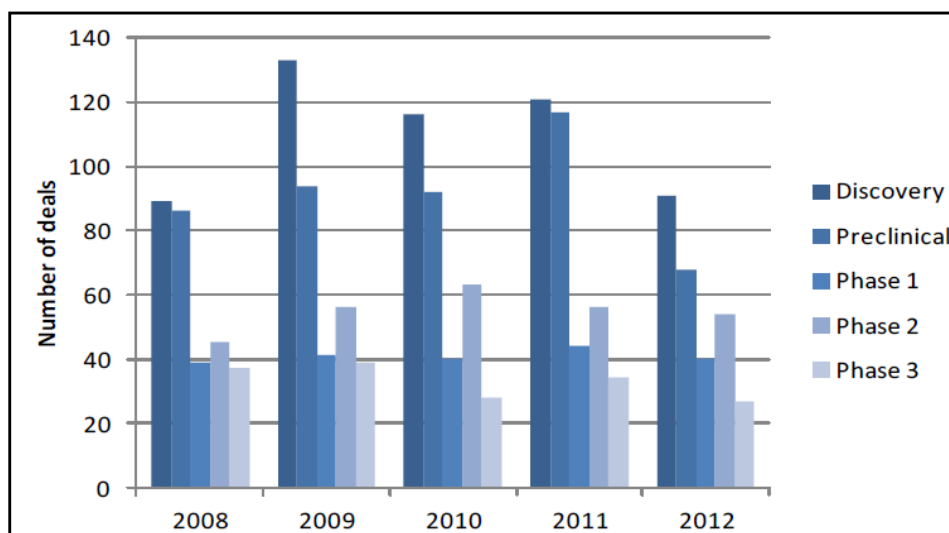


Figura 11: Número de acordos de licenciamento por fase de desenvolvimento.

Fonte: Adaptado a partir de (H. Cartwright, 2013)

Face aos recursos a que as grandes empresas farmacêuticas podem aceder ao recorrer a políticas de licenciamento de patentes em fase pré-clínica ou em fases de ensaios clínicos precoces, o mercado de licenciamento tem assistido a um crescente dinamismo. Por outro lado, as universidades e empresas que se dedicam essencialmente a pesquisa, veem neste mercado uma importante fonte de financiamento das suas actividades. Finalmente a aceleração do tempo de desenvolvimento de novos fármacos traduz-se em economias para empresas e em benefícios para os doentes, para quais os medicamentos ficam disponíveis mais cedo.

4.9. Parcerias

A elevada taxa de falhas no desenvolvimento de novos fármacos, o tempo e custos necessários para o registro de um novo medicamento, têm levado a economia das indústrias farmacêuticas para um ponto de rutura. Logo o desenvolvimento de fármacos com base em esforços colaborativos são de extrema necessidade para o melhoramento desta situação (Goldman et al., 2013).

O aumento dramático das despesas em I&D nas empresas que desenvolvem fármacos, combinado com o baixo número de aprovações de novos produtos ao longo dos 10 últimos anos, despoletou uma situação insustentável para as empresas que baseiam a sua actividade em I&D, o que torna particularmente problemático o financiamento do desenvolvimento de novos fármacos. Isto, apesar das reservas de caixas e do baixo endividamento, o que permitiu que muitas mega-aquisições acontecessem. Como a aquisição da *Wyeth* pela *Pfizer*, a aquisição da *Schering-Plough* pela *Merck* e a compra

de ações da *Genentech* pela *Roche*. Muitas grandes empresas farmacêuticas e de biotecnologia estão reportando ganhos muito baixos (Kaitin, 2010a).

Tanto a FDA quanto a EMA, têm lançado esforços com o objectivo de facilitar o surgimento de medicamentos inovadores. A FDA em 2004 apresentou a iniciativa *Critical Path* com a intenção de modernizar o desenvolvimento de medicamentos através da promoção de parcerias público-privado (PPPs) e assim compartilhar dados, conhecimentos e recursos. Com esta iniciativa, outros programas foram surgindo sucessivamente, tais como *Critical Path* sem fins lucrativos (C-Path) e ao mesmo tempo o programa de Parcerias Público-Privadas do *National Institutes of Health* (NIH). Em 2008 foi lançada na Europa a Iniciativa sobre Medicamentos Inovadores (IMI) com o apoio da União Europeia e da Federação Europeia da Indústrias e Associações Farmacêuticas. A longo prazo estes esforços irão facilitar o surgimento de medicamentos inovadores, desenvolvendo novas ferramentas para a sua descoberta, novos indicadores de eficácia ou segurança e novas abordagens para estratificação dos pacientes (Goldman et al., 2013).

Outras parcerias que também têm sido criadas/fundadas para estimular a I&D e esforço para os avanços terapêuticos são, em particular, as múltiplas parcerias público-privado e, ainda, imensas iniciativas para a I&D, tais como: o Programa Especial para Investigação e Formação em Doenças Tropicais, TDR (*Research and Trainig in Tropical Diseases*); a *Medicine for Malaria Venture* (MMV); os Medicamentos para Doenças Negligenciadas, DNDi (*Drugs for Neglected Diseases*); a Aliança Global para Desenvolvimento de Medicamentos contra a Tuberculose; a Iniciativa Internacional para a Vacina da SIDA. De uma forma geral, os Governos também têm direccionado os incentivos para esforços no âmbito de fármacos que combatam doenças infecciosas, pois muitas destas são doenças negligenciadas. Em parceria com a indústria, estas iniciativas estão desempenhando um papel cada vez mais importante no desenvolvimento de novos medicamentos. Outras PPPs que merecem referência resultam da iniciativa da União Europeia sobre Medicamentos Inovadores, criada em dezembro de 2007, representando uma parceria inédita entre a Federação Europeia das Indústrias, a Associação Farmacêutica e a Comunidade Europeia. A iniciativa pretende reunir as competências dos sectores públicos e privados (Dimitri, 2012) & (Kaitin, 2010a).

Uma característica fundamental das PPPs é o foco em temas de investigação pré-competitiva, que estão fora do campo tradicional, onde empresas farmacêuticas competem científica e economicamente. A principal área de investigação pré-competitiva é a avaliação de segurança de medicamentos, desde o desenvolvimento de novas abordagens para prever potenciais efeitos colaterais até à redução de falhas de fármacos em estágio final. Sendo esta uma preocupação compartilhada por doentes, indústria e autoridades reguladoras. Este é o objectivo do consórcio *Predictive Safety Testing Consortium* (PSTC). O consórcio de 18 empresas farmacêuticas, juntamente com o conselho de cientistas da FDA, identificou sete biomarcadores de lesão renal que são induzidas por fármacos. Estes biomarcadores foram qualificados para uso em ensaios pré-clínico pela FDA, EMA e PMDA no Japão. Além disso os consórcios apoiados por C-Path, Fundação NHI e o IMI estão actualmente conduzindo testes para qualificar estes biomarcadores para uso nos ensaios clínicos de desenvolvimento de medicamentos (Goldman et al., 2013).

A empresa farmacêutica GSK está desenvolvendo novos modelos de colaboração académica. Em 2011 anunciou que iria colaborar com o *Royal Free and University College*, em Londres, para desenvolver um medicamento candidato a amiloidose. O objectivo é de formar parcerias de longo prazo que duram todo o caminho através do desenvolvimento de fármacos (Cressey, 2011).

A fragmentação de conhecimento é um grande obstáculo no desenvolvimento de novos medicamentos e portanto, é normal o estabelecimento de PPPs resultando de acordos e partilha de dados de múltiplas fontes. Nos EUA a C-Path e Coligação contra doenças graves (*Coalition Against Major Diseases – CAMD*), em resultado dos dados clínicos obtidos pelo consórcio, publicou o primeiro padrão de dados para a doença de Alzheimer, reunindo dados de mais de 6.000 doentes com esta doença e que tinham sido incluídos em 21 ensaios clínicos. Ao combinar esses dados com os da base de dados *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (esforço PPPs do NIH com apoio de empresas farmacêuticas) e dados da revisão de literatura, um modelo de progressão da doença de Alzheimer foi elaborado e submetido a revisão regulatória. Estes modelos são de inestimável valor para a melhoria da concepção dos ensaios clínicos para doença de Alzheimer. Biomarcadores para identificar indivíduos com perda de memória foram recentemente qualificados pela EMA para melhoria da selecção dos doentes em ensaios clínicos de novas terapias para a doença de Alzheimer. Com esta ferramenta é possível

excluir doentes que sofrem de outras formas de demência que não a doença de Alzheimer (Goldman et al., 2013).

Além do rápido crescimento da actividade de parceria, na última década, as grandes empresas farmacêuticas já começaram a trabalhar mais activamente em conjunto. Bem como pequenas e médias empresas e instituições académicas de investigação (Hunter & Stephens, 2010). São cada vez mais comuns as parcerias estratégicas e colaboração com empresas em países emergentes. As empresas mais bem-sucedidas serão aquelas a gerir com sucesso as parcerias em vários locais e com várias entidades no exterior, mantendo sempre o nível de qualidade nos mais altos patamares esperados (Ryan & Sancilio, 2013). Hoje em dia e futuramente os avanços na saúde são e serão gerados em grande parte a partir de parcerias entre as investigações realizadas nas empresas farmacêuticas e nos centros académicos (Avendaño, 2011). Uma cooperação mais estreita entre companhias farmacêuticas e instituições académicas, pode resultar em desenvolvimento de um maior número de medicamentos com novos mecanismos de acção, isto é, fármacos inovadores (Kneller, 2010).

4.10. Mercados Emergentes e os Ensaios Clínicos

Com o aumento de pressões financeiras, a indústria farmacêutica está descobrindo que ir para novos destinos não só é menos arriscado do que era antes, mas também muito atraente para se ignorar. Principalmente para a realização de ensaios clínicos, que podem ser responsáveis por dois terços do custo de desenvolvimento de um novo medicamento (Cruickshank, 2009).

Com a actual conjuntura da Indústria Farmacêutica, as suas esperanças apontam para um forte crescimento em mercados emergentes na América Latina, Europa Oriental e Ásia (Karlberg & Speers, 2010) . O que leva a uma mudança de foco dos EUA e Europa para novos territórios, regiões e culturas. Isso poderá levar a novas aprendizagens nestes mercados mais dinâmicos. Passando a análise de questões que eram pouco relevantes e que agora passam para novos planos, como, por exemplo, saber se as necessidades destes doentes são verdadeiramente globais ou se há diferenças significativas, relativamente aos mercados tradicionais. E a partir deste momento, como serão as futuras exigências das regulamentares (Garcia, 2013).

A indústria farmacêutica tem sofrido uma grande e rápida mudança. O crescimento do mercado farmacêutico em países desenvolvidos (USA, UE e Japão) é esperado que seja lento e plano enquanto nos mercados emergentes espera-se que cresça 14-17% anualmente, vindo a representar cerca de um quarto do mercado farmacêutico global (Singh & Wang, 2013).

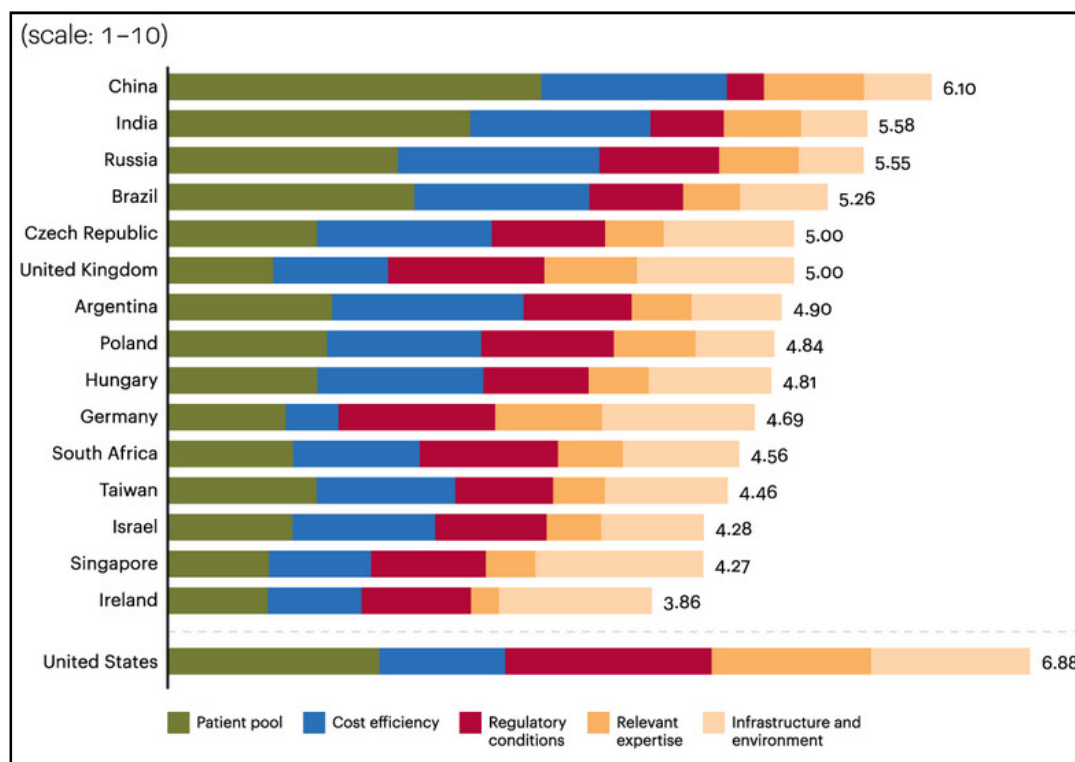


Figura 12: Fora dos EUA a China e Índia são os locais mais atrativos para realização de ensaios clínicos.

Fonte: Adaptado a partir de (Cruickshank, 2009)

Dentro deste novo cenário dos mercados emergentes, a Índia tem atraído indústrias farmacêuticas, CROs e CMOs. A legislação regulatória que antes era diferente para empresas locais e para empresas internacionais, passou desde 2005 por uma nova edição. As novas leis foram editadas com base na legislação internacional, sem estabelecer diferenças em relação à origem do capital das empresas. Passaram também a exigir testes realizados segundo as normas GCP e GLP (Pieroni et al., 2009).

Sendo um mercado em crescimento e sofisticado, com excelente tecnologia, I&D, instalações de produção e centros de pesquisa clínica (Ryan & Sancilio, 2013) a Índia oferece uma vasta população, capacidades e conhecimentos dos seus cientistas que estão a par com os mais altos padrões internacionais (Figura 12). Os dados de ensaios clínicos

da Índia são aceites nas principais conferências, jornais e revistas de referência científica, sendo o inglês a principal língua de ensino e investigação. O governo indiano oferece incentivos para promover as empresas farmacêuticas locais e atrair empresas estrangeiras. Como, por exemplo, isenção de impostos sobre todos os lucros para empresas que realizam I&D localmente (Cruickshank, 2009).

A disponibilidade de um grande número de potenciais participantes em ensaios clínicos tem atraído empresas farmacêuticas como *GlaxoSmithKline* e *Eli-Lilly* para realizar estudos na Índia. Normalmente os custos com a realização de ensaios clínicos na Índia acabam por ser 40-50% mais baixos em comparação com países ocidentais. Ainda, os participantes podem ser recrutados em menos de um terço do tempo do que em países desenvolvidos (Ryan & Sancilio, 2013).

Em 2009, as autoridades locais da Índia planeavam, para os próximos anos, criar uma autoridade reguladora independente e que iria emular a entidade reguladora FDA dos EUA. Com o objectivo de conduzir a regulamentação dos fármacos de forma ainda mais rigorosa e consistente. A Índia espera, eventualmente, estabelecer um acordo de reciprocidade com os Estados Unidos, para que quando um país aprovar um fármaco o outro não coloque restrições a esta aprovação. No entanto, existem algumas questões burocráticas, por exemplo, a obrigação de coordenar os ensaios clínicos com médicos e hospitais locais e realizar testes toxicológicos entre as fases II e III, o que pode causar alguns atrasos (Cruickshank, 2009).

Ate 2009, a China apresentava barreiras em questões regulatórias e de patente. Dificultando a atracção da Indústria Farmacêutica e das principais empresas de CROs. As diferenças culturais, em especial a língua e a pouca similaridade étnica dos chineses em relação aos norte-americanos e europeus são outros fatores que dificultam a captação de testes clínicos pela China. Porém as apostas de competitividade do país estão baseadas no baixo custo dos testes, cerca de 70% inferior, e na qualidade da formação dos pesquisadores (Pieron et al., 2009).

Ainda assim, a China não deixa de ser um dos mercados mais atraentes para a realização de ensaios clínicos. Devido à grande população urbana, uma das maiores do mundo, o país dispõe de um vasto número de pacientes e uma enorme infraestrutura hospitalar (Figura 12). Os salários dos médicos e enfermeiros são baixos, comparativamente com os salários dos médicos europeus ou americanos, o que leva a crer que o custo de

ensaios clínicos na China pode ser cerca da metade do que custaria nos EUA (Cruickshank, 2009). Devido a isso a China torna-se cada vez mais um mercado atraente para empresas e indústrias farmacêuticas (Singh & Wang, 2013). Há estimativas que sugerem que a China poderá ultrapassar os Estados Unidos da América, como o maior mercado farmacêutico do mundo em 2020 (Cruickshank, 2009).

Para incentivar mais empresas estrangeiras a realizar ensaios clínicos, o governo chinês aprovou novas regras e criação de centros de prática clínica para a formação de investigadores e funcionários. Porém apenas os hospitais designados pelo SFDA (*State Food Drug Administration*) (Ryan & Sancilio, 2013) podem realizar os ensaios. Mas muitos dos principais pesquisadores dessas instituições têm uma vasta experiência com empresas ocidentais, o que contribui para um progresso mais acelerado (Cruickshank, 2009).

Dos mercados emergentes, a Rússia domina a Europa Oriental com redução dos custos e ainda dispõe de uma variedade de pacientes que é atraente. Muitos dos pacientes nunca participaram de um ensaio clínico e por vezes o acesso a tratamentos terapêuticos é baixo o que torna os pacientes puros de fármacos, ou seja, nunca antes dos ensaios clínicos tinham sido tratados com fármacos. Por outro lado, as empresas conseguem recrutar pacientes com até 10 vezes mais rapidez do que nos EUA, reduzindo o tempo e o dinheiro necessário para um ensaio clínico (Cruickshank, 2009).

Os problemas da Rússia são semelhantes aos da Índia e da China. A protecção da propriedade intelectual é muito débil (Singh & Wang, 2013) e as diversas formas de intervenção do governo, como os impostos sobre os ensaios clínicos, são obstáculos significativos. Há também preocupação relativamente à Ética no recrutamento de pacientes para participação nos ensaios clínicos, isso porque os médicos podem receber até 10 vezes o valor do seu salário, através da realização de ensaios clínicos. Existe uma grande preocupação subjacente de que em alguns responsáveis pelos ensaios clínicos possam deixar de informar os pacientes sobre factores de riscos importantes. Uma empresa que queira executar ensaios clínicos na Rússia deve estabelecer procedimentos claros e manter estratégias de vigilância sobre o recrutamento de pacientes para garantir o cumprimento de padrões éticos internacionais (Cruickshank, 2009).

Devido à natureza dos ensaios clínicos, estes são facilmente internacionalizados para mercados emergentes, devido à dependência da oferta de voluntários e às estruturas

hospitalares disponíveis. Por outro lado, os ensaios pré-clínicos são mais concentrados em locais específicos, como as capitais de países desenvolvidos, devido as exigências de estruturas e equipamentos sofisticados, tornando mais complexa a sua dispersão internacional (Pieron et al., 2009). O processo de globalização dos ensaios clínicos patrocinado pela indústria farmacêutica é contínuo e aplica-se especialmente em ensaios de fase III. Mas há estudos que mostram que cada vez há mais centros de ensaios de fase II-III nos países emergentes (Karlberg & Speers, 2010).

Segundo Gatyas (2011) os mercados farmacêuticos emergentes, ao longo dos próximos cinco anos, deverão quase dobrar seus gastos com medicamentos de \$151 mil milhões de dólares em 2010 para \$285-315 mil milhões de dólares. Isto será impulsionado pelo forte crescimento económico e compromisso dos governos para o acesso expandido a cuidados de saúde. O IMS *Institute* prevê que, em 2015 os mercados farmacêuticos emergentes tornar-se-ão o segundo maior segmento geográfico global em gastos com medicamentos, ultrapassando a Alemanha, França, Itália, Espanha e Reino Unido juntos, e aproximar-se-ão dos níveis dos EUA (Gatyas, 2011).

Em contraponto, surgem vozes críticas que expressam preocupações sobre as reais motivações para a divisão de papéis e de responsabilidades nos ensaios clínicos. Os críticos argumentam que os ensaios clínicos globais são realizados principalmente para o benefício de um pequeno grupo de cientistas e empresas localizadas nos principais mercados farmacêuticos. Investigadores de locais de pesquisa não-tradicionais só são contratados nesses projectos para trazer seus pacientes como “sujeitos experimentais”, sem ter um papel significativo na definição das questões de pesquisa, análise dos dados ou elaboração de artigos para publicação. Alguns estudos mostraram que, embora as actividades de ensaios clínicos sejam, hoje em dia, executadas em todo o mundo, a liderança científica destes ensaios está desproporcionalmente concentrada em locais tradicionais de pesquisa. Esta dissociação geográfica da inscrição do paciente e gestão de ensaio clínico é mais pronunciada na indústria farmacêutica com capacidade de auto financiamento (Hoekman et al., 2012).

4.11. Desenvolvimento Clínico e Políticas do Futuro na IF

Algumas decisões políticas afetam gastos a longo prazo. Em 2010 foram tomadas decisões políticas que afectarão os gastos em medicamentos durante os próximos cinco anos. Entre estas incluem-se:

- Ampliação da cobertura de seguro de saúde da *Affordable Care Act*, nos EUA a 25-30 milhões de americanos;
- Controlo de preços na China para garantir sustentabilidade da cobertura universal;
- Nova política no Japão, com o primeiro corte de preços dos produtos inovadores protegidos;
- Redução de preços para medicamentos genéricos e produtos sem patentes na Espanha e na Itália;
- Avaliação obrigatória de custo-benefício para novos produtos na Alemanha.

(Gatyas, 2011).

Além disso, abatimentos e descontos, que não são reflectidos nas auditorias do IMS *Institute*, estão sendo aplicados mais extensivamente pelos contribuintes públicos e privados, particularmente nos EUA, França e Alemanha. O valor destes descontos *off-factura* em 2010 era estimado em \$60-65 mil milhões de dólares e subirá para \$65-75 mil milhões de dólares em 2015 (Gatyas, 2011).

Ainda, o governo japonês tem implementado várias medidas para melhorar o ambiente das empresas de biotecnologia no Japão. Uma das medidas mais importantes é a permissão de estudantes académicos envolverem-se no estabelecimento de *start-ups* e mecanismos para fornecimento de financiamento das empresas de biotecnologia (Kneller, 2010).

Estas Políticas têm como objectivo incentivar a I&D ao mesmo tempo que incentiva o desenvolvimento clínico de novas moléculas.

4.12. Perspectivas de Investimentos

A indústria farmacêutica está enfrentando um futuro com perspectivas de crescimento mais baixos do que no passado. O IMS *Institute* prevê que os gastos globais com medicamentos atingirão \$1,1 bilião de dólares americanos em 2015, mas a taxa de

crescimento da receita das indústrias farmacêuticas vai diminuir de 6% entre 2005-2010, para 3-6% entre 2010-2015 (Stirling, 2011).

Enquanto o envelhecimento da população nos mercados desenvolvidos continuará a impulsionar os gastos incrementais dos medicamentos de marca, estes serão mais do que anulados pelo impacto negativo da expiração de patentes. Como resultado, os gastos em produtos de marca nos mercados desenvolvidos permanecerá ao nível de 2010, pelo menos até 2015. Nesta linha, globalmente, a participação no mercado de medicamentos de marca, que passou de 70% em 2005 para 64% em 2010, deverá diminuir ainda mais até 2015, para 53%. Embora o crescimento de produtos de marca nos mercados emergentes se preveja robusto, em 2015, cerca de 80 centavos de cada dólar gasto em medicamento será para genéricos (Gatyas, 2011).

O impacto de \$120 mil milhões de dólares nas receitas das indústrias farmacêuticas, devido a perda das patentes nos principais mercados ocidentais entre 2010 e 2015 será amplamente acompanhado pelo crescimento de medicamentos de marca com patente, mas os impulsionadores da despesa do mercado global será o crescimento dos mercados emergentes e os gastos com genéricos. Enquanto parte das despesas dos EUA e da Europa vão diminuir, como já mencionado acima, os mercados emergentes vão crescer de uma quota mundial de 12% em 2005 para 28% em 2015 (Stirling, 2011).

Nos EUA, o crescimento permanecerá em níveis historicamente baixos. A expiração das patentes e a introdução de medicamentos genéricos de baixo custos vão reduzir gastos durante este período. Na Europa, o crescimento deverá estar entre (-1% e 2%), até 2016, isto em comparação com valor estimado de 3,8% entre 2007 e 2011. Devido à crise económica e à contenção decorrente dos programas de austeridade, está prevista uma recuperação lenta destes mercados. Mudanças políticas, devido a expiração de patentes, têm levado a incentivos para uma maior utilização de genéricos e menor reembolso por parte do estado, como a que foi promulgada em Espanha em 2010. O mercado japonês vai aumentar ligeiramente ao longo dos próximos 5 anos, com previsão de crescimento entre 1% a 4%. Reformas implementadas em 2010, continuarão a incentivar uma maior adoção de novos medicamentos e também mudanças na utilização de medicamentos de marca sem patente para medicamentos genéricos. Enquanto a população do Japão vai diminuir como um todo, o envelhecimento da população deverá aumentar a demanda de medicamentos. O Japão irá manter os 10% de gastos com medicamentos até 2016, o que

será essencialmente inalterado, excepto para o impacto dos cortes de preços bienais esperado em 2012, 2014 e 2016 (Figura 13) (Kleinrock, 2012).

Em 2010, os mercados emergentes superaram o mercado europeu em gastos totais e a previsão para 2016 é que atinjam 30% dos gastos mundiais (Figura 13). Isto devido a que milhões de pessoas passarão a ter acesso a medicamentos básicos. (Kleinrock, 2012).

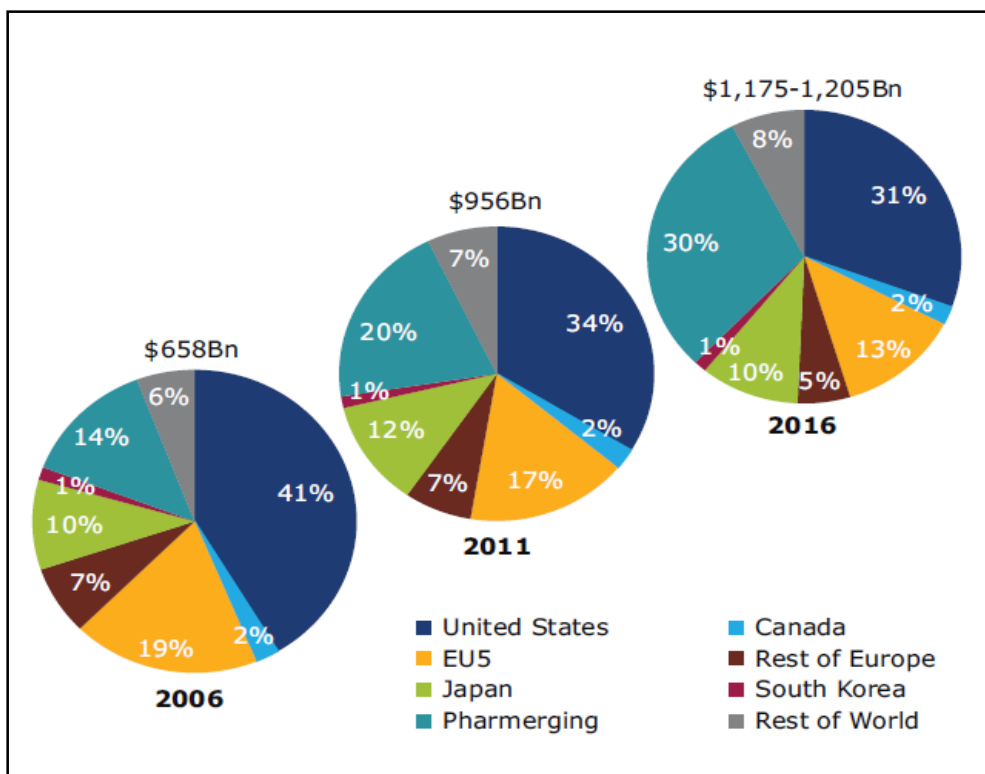


Figura 13: Gastos globais de medicamentos nos principais mercados em uma década (2006-2016). Pharmerging (Mercados Farmacêuticos emergentes, incluem: China Brasil, Índia, Rússia, México, Turquia, Polónia, Venezuela, Argentina, Indonésia, África do Sul, Tailândia, Roménia, Egipto, Ucrânia, Paquistão e Vietname).

Fonte: Adaptado a partir de (Kleinrock, 2012).

Em termos globais o maior investimento efectuado, na maioria das vezes ocorre com os estudos clínicos de fase III. Na figura seguinte, pode-se observar a distribuição dos custos que esta fase consome, em média, 28,5% do total de investimento. No entanto, a fase pré-clínica consome praticamente o mesmo, 27,3%. De uma maneira geral, os ensaios clínicos são a parte do desenvolvimento de fármacos mais dispendiosa, aproximadamente 49% do total de investimento (Figura 14) (A. Macedo, 2010c).

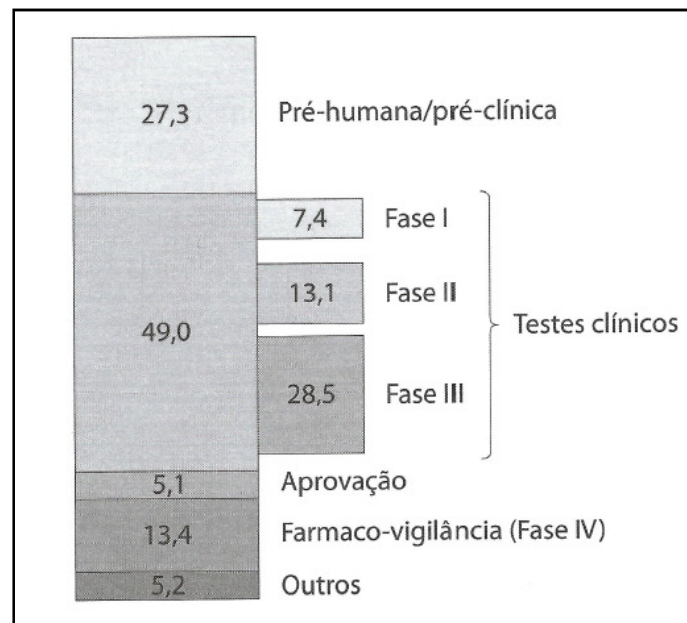


Figura 14: Percentagem do Investimento em I&D por fase do processo de investigação (percentagem calculadas a partir de dados de 2007).

Fonte: Adaptado a partir de (A. Macedo, 2010c).

4.13. Tendências Futuras

Os medicamentos novos e inovadores têm assumido um papel cada vez mais importante na forma de melhorar a qualidade do atendimento, dos tratamentos e perspectivas das gerações futuras. Uma das funções críticas dos novos medicamentos será a prevenção, tratamento e gestão de muitas doenças. Doenças como a Diabetes, Alzheimer e Cancro representam uma ameaça crescente, não só para os doentes como para as economias de várias regiões do mundo que tenham como objectivo proporcionar cuidados de saúde a preços acessíveis (“Future of health care,” 2013).

Segundo um dos sócios da empresa *Atlas Vulture* (empresa de capital de risco), Bruce Booth, as melhorias incrementais não serão o caminho para a geração de grandes medicamentos de impacto que possam levar a retornos extraordinários. Booth está convicto que é preciso investir em alto impacto, ciência altamente inovadora, que possa mudar a medicina e alterar os resultados nos pacientes:

Existem oportunidades para a medicina de alto impacto em quase todas as áreas de doenças, hoje em dia, e o nosso interesse é mais pela ciência do que por uma área terapêutica específica. Áreas em que estamos a gastar mais tempo são neurologia, cancro, doenças metabólicas e cardiovasculares. Mas também estamos observando os antibióticos e outras doenças (Booth, 2013, p.3), como asma e DPOC.

As mudanças de foco de desenvolvimento de medicamentos ocorrido nas empresas farmacêuticas nos últimos tempos têm levado ao uso de novas tecnologias e ao desenvolvimento de medicamentos mais específicos, muitas vezes abordando as necessidades de populações de doentes relativamente pequenas. Isto devido aos avanços na genómica, proteómica e outras ferramentas que permitem aos investigadores entender melhor os mecanismos da doença (Kaitin, 2010b).

Factores que contribuem para trazer novos medicamentos para o mercado incluem as crescentes procuras sob o patrocínio de governos e órgãos reguladores, bem como a possibilidade de realizar estudos pré-aprovação orientados para o mercado em questão, garantindo uma decisão favorável de reembolso pelos planos de saúde governamentais e das seguradoras (Kaitin, 2010a).

Os principais papéis que as grandes empresas farmacêuticas irão desempenhar no novo cenário da inovação, especialmente na investigação e desenvolvimento de novos fármacos, serão a contribuição para a coordenação e gestão das actividades de formação académica, oferta de recursos, investimentos e *insight* sobre o processo de desenvolvimento de novos fármacos. Nos estágios mais avançados de desenvolvimento, as grandes empresas farmacêuticas, que recorrem a prestadores de serviços funcionais e as que tiverem relações com as CROs, irão realizar os grandes ensaios clínicos de fase III multicentro⁶, supervisionar assuntos regulatórios, gerir o aumento da escala de produção e inclusive lidar com o marketing e vendas (Kaitin, 2010a).

Ainda, a indústria farmacêutica deve seguir diferentes caminhos, tais como, o foco nas competências essenciais, ter um maior nível de *outsourcing* estratégico para permitir às empresas alocar e priorizar melhor seus recursos. Ter uma colaboração activa com as agências reguladoras mundiais, garantindo assim que os estudos pré-comercialização irão atender às exigências regulatórias. Maior e melhor utilização de tecnologias, tais como a captura de dados eletrónicos, para melhoramento da recolha e análise de dados clínicos e uma proporção cada vez maior de estudos de baixos custos em mercados emergentes (Kaitin, 2010b).

Numa perspectiva para o futuro, os países desenvolvidos irão continuar a investir nos países emergentes, tais como China e Índia e nestes continuará a verificar-se o aumento gradual do consumo de medicamentos. Com investimentos contínuos, espera-se a descoberta de fármacos *high-end*, isto é, mais caros e ao mesmo tempo mais sofisticados (Ryan & Sancilio, 2013).

Os mercados emergentes serão os motores do crescimento da indústria e das empresas farmacêuticas de sucesso para além de 2020. As relações locais serão mais profundas, haverá investimento significativo em instalações de I&D, bem como investimentos industriais que já se verificam nestes mercados. Empresas bem sucedidas em 2020, poderão adotar um modelo de negócio diversificado ou especializado, em que a chave será maximizar os seus pontos fortes para melhoramento de processos internos e para assegurar que o portfólio de produtos actual e futuro constitui benefício perceptível para os doentes (Stirling, 2011).

⁶ Ensaio Multicentro – Esforço colaborativo que envolve mais que um centro independente no recrutamento e seguimento dos participantes (Friedman et al., 2010c).

As barreiras burocráticas excessivas, investigadores locais inadequadamente treinados e supervisão ética insuficiente continuam a ser grandes desafios para a condução de ensaios clínicos em países emergentes, que procuram atrair investimentos das empresas farmacêuticas ocidentais. A resolução destas questões trará benefícios para todos os participantes envolvidos no desenvolvimento de medicamentos, tais como, empresas de investigação, países em desenvolvimento e doentes ansiosos por novos e melhores medicamentos (Kaitin, 2010b).

5. Conclusão

O processo de I&D é a forma de um novo fármaco chegar ao mercado. Para que isso aconteça devem ser seguidos passos essenciais para assegurar a qualidade e segurança do novo medicamento. É globalmente aceite pela indústria e está devidamente regulamentado que, após a descoberta da molécula, os passos que se seguem até a comercialização são os ensaios pré-clínicos, seguidos dos ensaios clínicos.

Com os ensaios pré-clínicos é possível limitar o risco antes que uma nova molécula seja testada como fármaco em seres humanos.

Após a aprovação dos ensaios pré-clínicos pelas agências regulamentares (INFARMED; EMA; FDA; PMDA) os fármacos passam a ser avaliados com os ensaios clínicos. Ao longo dos tempos, a importância e a credibilidade dos ensaios clínicos tornaram-se cada vez mais relevantes, e hoje em dia são o método imprescindível de avaliação do valor de qualquer terapia clínica. Com os ensaios clínicos avaliam-se a segurança e eficácia de um novo fármaco em seres humanos, como também se determina em que medida a intervenção com o medicamento é benéfica ou não.

O processo de I&D de novos fármacos na Indústria Farmacêutica é financeiramente dispendioso e poucos investimentos são rentabilizados. O que torna essenciais novos modelos de desenvolvimento de fármacos. Sendo assim, existem vários incentivos em toda a indústria para simplificar e melhorar a eficiência na gestão de I&D e em especial, nos processos de ensaios clínicos.

Os incentivos previstos na legislação dos vários países têm tido um impacto positivo no desenvolvimento de medicamentos órfãos e de medicamento para doenças negligenciadas e têm contribuído para reduzir o tempo para a autorização de introdução no mercado. É o caso da assistência protocolar, a qual é uma oportunidade para as empresas que desenvolvem medicamentos optimizarem os seus planos de I&D e reduzirem as incertezas a respeito de uma decisão favorável. O Regulamento 141/2000, relativo aos medicamentos órfãos beneficiou em particular as pequenas e médias empresas, graças a incentivos económicos e científicos. É o caso das reduções (ou isenções) de taxas para os vários procedimentos regulamentares (Sofia & Gonçalves,

2011). Já os programas de incentivos para as doenças negligenciadas, tanto nos EUA como na Europa têm como objectivo contribuir para o Desenvolvimento do Milénio.

Uma outra forma de as empresas farmacêuticas aumentarem a captação de investimento é desenvolver uma valioso *pipeline*, em que haja constantemente novas moléculas em desenvolvimento, o que permite lançamento periódico de novos medicamentos no mercado. Para que com isso as empresas farmacêuticas possam estar com credibilidade no mercado e assim garantam liquidez. Desta forma, é essencial que o *pipeline* seja heterogéneo e corresponda às necessidades dos mercados. Um dos meios que as empresas farmacêutica tem encontrado para valorizar o *pipeline* tem sido através da diversificação do paradigma de I&D. Iniciativas tais como, *Open Innovation*, que facilita a combinação de ideias internas e externas para criação de valor correspondem a essa diversificação. Consequentemente, as empresas farmacêuticas podem beneficiar de uma considerável flexibilidade, partilhando risco e proveitos com parceiros externos. Um outro meio é através da aquisição de licenças por parte das empresas de biotecnologia para valorização de patentes em desenvolvimento. Com isso obtêm-se ganhos com a divisão do trabalho. Sendo o licenciamento um meio importante na transferência de tecnologias inovadoras.

A experiência adquirida até agora com as PPP, fornece evidência de que a colaboração entre as grandes indústrias farmacêuticas, agências governamentais, equipas académicas e empresas de biotecnologia pode resultar em avanços significativos para o desenvolvimento de medicamentos inovadores. O trabalho em colaboração representa uma mudança significativa nos modelos de negócios das grandes empresas farmacêuticas. Este trabalho surgiu das difíceis forças económicas e regulatórias enfrentadas pelos serviços de saúde. Ainda há muito que fazer, inclusive enfrentar desafios significativos, como a gestão dos direitos de propriedade intelectual e da concorrência com os países asiáticos e do Pacífico. Mas não se deve perder de vista o principal objectivo final que é alinhar os interesses da indústria com os da sociedade, para o benefício de todos (Goldman et al., 2013).

Assim, as empresas devem aproveitar as oportunidades decorrente de *outsourcing*, de parcerias, de licenciamento, de novas tecnologias e de consultoria regulatória para alcançar os seus objectivos (Kaitin, 2010b).

Há muitos factores que entram em conta na determinação de onde se realizam os ensaios clínicos. As decisões são baseadas na localização de parceiros-chaves, na disponibilidade de meios e o nas regiões previstas para lançamento de futuros produtos. Cada vez mais os mercados emergentes são considerados uma opção credível no momento da tomada de decisão. Esses mercados oferecem um potencial significativo, sem comprometer a qualidade dos ensaios. Dependendo da escolha do local, a poupança de custos pode variar entre 30% e 65% em comparação com os locais clássicos (EUA, EU e Japão). Neste países, onde as exigências regulatórias são mais fáceis de cumprir e onde existe maior disponibilidade de voluntários, as empresas farmacêuticas podem completar as três fases iniciais dos ensaios clínicos até seis a sete meses mais cedo do que em países tradicionais. Isso traduz-se em lançar um novo medicamento no mercado de forma mais célere, proporcionando o alívio aos doentes, retorno do investimento mais rápido, uma vantagem potencial sobre os concorrentes e uma mais longa rentabilização de patentes (Cruickshank, 2009).

Hoje em dia a receita para o sucesso é clara, tem que se ser igualmente competitivo no ambiente económico, regulatório e político. Os patrocinadores de fármacos devem reduzir o tempo de desenvolvimento de produtos, concluir estudos de candidatos promissores o mais depressa possível, melhorar as capacidades de recrutamento de pacientes, aprimorar processos associados aos ensaios clínicos, diminuir custos de controlo de desenvolvimento, manter a qualidade, focar em áreas de alta necessidade terapêutica e aumentar drasticamente a produtividade. Para que isso aconteça a indústria farmacêutica deve ter a capacidade para transformar um paradigma de I&D desactualizado e enraizado (Kaitin, 2010a).

6. Bibliografia

- A. Macedo, A. R. (2010a). Novos medicamentos. In M. Robalo (Ed.), *Como Nascem Novos Medicamentos Descoberta ou Invenção?* (1ª Edição., pp. 15–21). Lisboa: Edições Sílabo.
- A. Macedo, A. R. (2010b). I&D na indústria farmacêutica mundial. In M. Robalo (Ed.), *Como Nascem Novos Medicamentos Descoberta ou Invenção?* (1ª Edição., pp. 37–44). Lisboa: Edições Sílabo.
- A. Macedo, A. R. (2010c). O processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos. In M. Robalo (Ed.), *Como Nascem Novos Medicamentos Descoberta ou Invenção?* (p. 63). Lisboa: Edições Sílabo.
- A. Macedo, A. R. (2010d). À procura de um blockbuster. In M. Robalo (Ed.), *Como Nascem Novos Medicamentos Descoberta ou Invenção?* (1ª Edição., p. 162). Lisboa: Edições Sílabo.
- A. Macedo, A. R. (2010e). Glossário. In M. Robalo (Ed.), *Como Nascem Novos Medicamentos Descoberta ou Invenção?* (1ª Edição., pp. 163–167). Lisboa: Edições Sílabo.
- Allain, M., Henry, E., & Kyle, M. (2009). The timing of licensing : theory and empirics, 1–39. Disponível em http://www.imtlucca.com/whats_new/_seminars_docs/000173-paper_Henry.pdf
- Allain, M., Henry, E., & Kyle, M. (2011). Inefficiencies in technology transfer : theory and empirics, 1–43. Disponível em http://idei.fr/doc/conf/csi/papers_2011/kyle.pdf
- Atzor, S., Gokhale, S., & Doherty, M. (2013). Will the EU Clinical Trials Regulation Support the Innovative Industry in Bringing New Medicines Faster to Patients? *Pharmaceutical medicine*, 27(2), 75–82. doi:10.1007/s40290-013-0012-8
- Avendaño, C. (2011). Avances en química terapéutica. Madrid: <https://www.revistaeidon.es/el-ano-de-la-quimica/plataforma-de-debate/117849-avances-en-quimica-terapeutica>. Disponível em C:\Users\Helena Silva\Documents\Tese\Avances en química terapéutica.htm
- Beldarraín, X. G., & Vigier, P. (2011). *The 2011 EU Industrial R&D Investment Scoreboard*. (H. Hernández, F. Soriano, & A. Tübke, Eds.) (pp. 32–35). Luxembourg: Office of the European Union. doi:10.2791/64758
- Bica, A. (2005). Organização e gestão da ciência. *LEF*, 3–5. Retrieved from Centro de Informação do Medicamento
- Boechat, N., & Magalhães, J. (2012). Era uma vez... Doenças Negligenciadas. *Revista Virtual de Química*, 4(3), 195–196. Disponível em <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/291/247>

- Booth, B. (2013). Atlas venture: USD 265 million focused on early stage biotech. Disponível em <http://ebdgroup.com/partneringnews/2013/06/atlas-venture-usd-265-million-focused-on-early-stage-biotech/>
- Brooks, K. (2012). e-Clinical solutions fuel advances. *Contract Pharma*. Disponível em http://www.contractpharma.com/issues/2012-06/view_features/cro-outlook-opportunities/
- Calixto, J. B., & Jr, J. (2008). Desenvolvimento de medicamentos no Brasil : Desafios, 98–106. Disponível em <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/269/260>
- Cartwright, H. (2013). A Review of Deal Making in 2012, *2013*(02), 23–26. doi:10.3833/pdr.v2013i02.1
- Cartwright, M. E., Cohen, S., Fleishaker, J. C., Madani, S., McLeod, J. F., Musser, B., & Williams, S. A. (2010). Proof of concept: a phrma position paper with recommendations for best practice. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 278–285. Disponível em <http://www.nature.com/clpt/journal/v87/n3/full/clpt2009286a.html>
- Castellani, J. (2010). *Biopharmaceutical research continues against infectious diseases with 395 medicines and vaccines in testing*. Washington. Disponível em [http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/infectiousdiseases2010 %281%29.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/infectiousdiseases2010%281%29.pdf)
- Chesbrough, H. (2003). Introduction. In *Open innovation*. Boston. Disponível em [http://www.google.pt/books?hl=en&lr=&id=4hTRWStFhVgC&oi=fnd&pg=PR9&dq=H.+Chesbrough+Open+Innovation.+The+New+Imperative+for+Creating+and+Profiting+from+Technology+Harvard+Business+School+Press+\(2003\)&ots=XrXFTTt3wK&sig=I-weWc860ZGD3J-AxtV7i0Q4tKI&redir_esc=y#v=onepage&q=H. Chesbrough Open Innovation. The New Imperative for Creating and Profiting from Technology Harvard Business School Press \(2003\)&f=false](http://www.google.pt/books?hl=en&lr=&id=4hTRWStFhVgC&oi=fnd&pg=PR9&dq=H.+Chesbrough+Open+Innovation.+The+New+Imperative+for+Creating+and+Profiting+from+Technology+Harvard+Business+School+Press+(2003)&ots=XrXFTTt3wK&sig=I-weWc860ZGD3J-AxtV7i0Q4tKI&redir_esc=y#v=onepage&q=H. Chesbrough Open Innovation. The New Imperative for Creating and Profiting from Technology Harvard Business School Press (2003)&f=false)
- Chidambaram, A. (2013). What's the way ahead for finished dose formulation providers. *Contract Pharma*. Disponível em http://www.contractpharma.com/issues/1013/view_features/cmo-market-report/
- Comissão de Ética para a Investigação Clínica. (s.d.). Consultado em 04.10.2013, Disponível em http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/MISSAO
- Contract Manufacturing Organization. (2013). *Contract Pharma*. Disponível em http://www.contractpharma.com/contents/view_glossary/2012-02-27/contract-manufacturing-organization-cmo-/
- Costa, H. (2013). Investigação clínica em Portugal - Desafios e constrangimentos. In *Conclusões* (pp. 1–7). Disponível em http://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Conclusoes_Conf Investigacao Clinica_18 Jun2013__v2.pdf

- Cressey, D. (2011). Traditional drug-discovery model ripe for reform. *Nature*, 471, 17–18. Disponível em http://www.cs.sjsu.edu/faculty/khuri/SMPD_287/HW/HW_2/Cressey_2011.pdf
- Cruickshank, C. (2009). Make your move: taking clinical trials to the best location, 56–62. Disponível em http://www.atkearney.com/paper/-/asset_publisher/dVxv4Hz2h8bS/content/make-your-move/10192
- Davis, J. C., Furstenthal, L., Desai, A. A., Norris, T., Sutaria, S., Fleming, E., & Ma, P. (2009). The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise, 8(April), 279–286. doi:10.1038/nrd2825
- Dewan, S. S. (2011). Contract pharmaceutical manufacturing, research and packaging: global markets. *bcc Research*. Retrieved from <http://www.bccresearch.com/market-research/pharmaceuticals/global-contract-pharmaceutical-manufacturing-phm043d.html>
- Dicionário inglês-português*. (2003) (1ª edição., p. 92). Porto: Porto Editora.
- Dimitri, N. (2012). R&D incentives for neglected diseases. *PloS one*, 7(12), e50835. doi:10.1371/journal.pone.0050835
- Directiva 2001/20/CE de 4 de Abril (2001).
- Directiva 2005/28/CE de 8 de Abril (2005).
- Drug development. (2013). *IFPMA Clinical trials portal*. Consultado em 26.10.2013, Disponível em <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/en/tips/drug-development/index.htm>
- EFINTD's fellowship programme. (2013). *European Foundation Initiative for African Research into Neglected Tropical Diseases*. Retrieved from <http://ntd-africa.net/>
- Ensaio Clínico. (2013). *INFARMED*. Consultado em 26.10.2013, Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS
- Fayad, N. (2003). Harmonizing pharmaceutical regulation among the United States , the European Union , and Japan : The ICH initiative. *Digital access to scholarship at harvard*, 63. Disponível em <http://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/8852171/Fayad.pdf?sequence=1>
- Ferreira, F. G., Polli, M. C., Oshima-Franco, Y., & Fraceto, L. F. (2009). Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. *Revista Eletrônica de Farmácia*, VI(1), 14–24. Disponível em <https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CC0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.revistas.ufg.br%2Findex.php%2FREF%2Farticle%2Fdownload%2F5857%2F4557&ei=IJ1tUqWVEa3y7Aa5-oGYAw&usg=AFQjCNF8ilfr0xKkhD6tiqkJor90LphDCg&sig2=2uw4Bm6Mz-snUxz2xgRW0A&bvm=bv.55123115,d.Yms>

- Friedman, L., Furberg, C., & DeMets, D. (2010a). Monitoring response variables. In *Fundamentals of clinical trials* (4th editio., pp. 293–299). London. doi:10.1007/978-1-4419-1586-3
- Friedman, L., Furberg, C., & DeMets, D. (2010b). Assessing and reporting adverse events. In *Fundamentals of clinical trials* (4th editio., pp. 215–228). London. doi:10.1007/978-1-4419-1586-3
- Friedman, L., Furberg, C., & DeMets, D. (2010c). Blindness. In *Fundamentals of clinical trials* (4th editio., pp. 122–123). London: Springer. doi:10.1007/978-1-4419-1586-3
- Friedman, L., Furberg, C., & DeMets, D. (2010d). Reporting and interpreting of results. In *Fundamentals of clinical trials* (4th editio., pp. 418–419). London. doi:10.1007/978-1-4419-1586-3
- Future of health care. (2013). *innovation.org*. Consultado em 26.10.2013, Disponível em http://www.innovation.org/index.cfm/FutureofInnovation/Future_of_Health_Care
- Garcia, E. (2013). Improving clinical development performance. In *7th Annual clinical forum* (pp. 9–10). Dublin. Disponível em http://www.diahome.org/Tools/Content.aspx?type=eopdf&file=%2Fproductfiles%2F31375%2F13103_pgm.pdf
- Garner, R. C., & Lappin, G. (2006). The phase 0 microdosing concept. *British journal of clinical pharmacology*, 61(4), 367–70. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02575.x
- Gatya, G. (2011). Slowing growth in developed markets as patent expiries and policy changes take hold. *IMS Institute for Healthcare Informatics*. Consultado em 23.09.2013, Disponível em <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.c76283e8bf81e98f53c753c71ad8c22a/?vgnextoid=01146b46f9aff210VgnVCM100000ed152ca2RCRD&vgnnextchannel=75aba9cab75fd310VgnVCM10000076192ca2RCRD&vgnnextfmt=default>
- Goldman, M., Compton, C., & Mittleman, B. B. (2013). Public-private partnerships as driving forces in the quest for innovative medicines. *Clinical and translational medicine*, 2(1), 2. doi:10.1186/2001-1326-2-2
- Gonçalves, A. (2009). *Utilização de medicamentos órfãos em Portugal* (Tese de Mestrado). Universidade de Coimbra. Disponível em https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/13530/1/Tese_mestrado_AnabelaGon%C3%A7alves.pdf
- Guidance for Industry*. (1996) (pp. 2–8).
- Guimarães, D., Momesso, L., & Pupo, M. (2010). Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, 33(3), 667–679. Retrieved from <http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n3/35.pdf>

- Hoekman, J., Frenken, K., de Zeeuw, D., & Heerspink, H. L. (2012). The geographical distribution of leadership in globalized clinical trials. *PloS one*, 7(10), e45984. doi:10.1371/journal.pone.0045984
- Hunter, J., & Stephens, S. (2010). Is open innovation the way forward for big pharma? *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(2), 87–88. doi:10.1038/nrd3099
- INFARMED. (2013). *Plano de Atividades* (pp. 41–42). Lisboa. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/DOCUMENTOS_INSTITUCIONAIS/plano_actividades_17_05_2013.pdf
- International clinical trials registry platform. (2013). *World Health Organization*. Consultado em 03.10.2013, Disponível em <http://www.who.int/ictrp/en/>
- Kaitin, K. I. (2010a). Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 87(3), 356–61. doi:10.1038/clpt.2009.293
- Kaitin, K. I. (2010b). The landscape for pharmaceutical innovation : drivers of cost-effective clinical research. *National Institute of Health*, 1–6. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150117/pdf/nihms238078.pdf>
- Karlberg, J. P. E., & Speers, M. A. (2010). *Revisão de estudos clínicos: um guia para o Comitê de Ética*. (J. P. E. Karlberg, Ed.) (p. 160). Hong Kong. Disponível em http://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_portuguese.pdf
- Katzung, B. . (2007). *FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA* (10ª Edição.). São Paulo: Mc Graw Hill.
- Kelloff, G. J., & Sigman, C. C. (2012). Cancer biomarkers: selecting the right drug for the right patient. *Nature reviews. Drug discovery*, 11(3), 201–14. doi:10.1038/nrd3651
- Kirkman, D. M. (2013). Selecting university technology transfer modes : an examination of biotechnology firms entrepreneurial orientation. *Journal of Technology Management & Innovation*, 8(2), 281–283. Disponível em http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-27242013000200016&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Kleinrock, M. (2012). The global use of medicines : outlook through 2016. In *IMS Institute for Healthcare Informatics* (p. 36). Disponível em [http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS Institute for Healthcare Informatics/Global Use of Meds 2011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS_Institute_for_Healthcare_Informatics_Global_Use_of_Meds_2011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf)
- Klingmann, I. (2009). Clinical trials today in Europe. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice*, 15(5), 18–19. Retrieved from Centro de informação do medicamento

- Kneller, R. (2010). The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nature reviews. Drug discovery*, 9(11), 867–882. doi:10.1038/nrd3251
- Kuchinke, W., & Ohmann, C. (2009). A technical introduction to the basic requirements of clinical trials. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice* 2, 15(5), 20–21. Disponível em Centro de informação do medicamento
- Legislation. (2012). *Food and Drug Administration*. Disponível em <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/default.htm>
- Lesko, L. J. (2007). Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clinical pharmacology and therapeutics*, 81(6), 807–16. doi:10.1038/sj.clpt.6100204
- Lima, C. (2005). ENSAIOS CLÍNICOS Vulnerabilidade e Relativismo Ético. *Ética Médica*, 18, 221–226. Disponível em <https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CEIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.actamedicaportuguesa.com%2Frevista%2Findex.php%2Famp%2Farticle%2Fdownload%2F1021%2F689&ei=arFtUtHyPOWc0QX01oDICQ&usg=AFQjCNFgaPTJHXytW6BkaeGebONpBhLp6w&sig2=dLtIPLnXAn5sUECMtROVxA&bvm=bv.55123115,d.Yms>
- Lima, L. M. (2007). Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. *Química Nova*, 30(6), 1456–1468. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n6/a15v30n6.pdf>
- Martí, P. (2008). Investigación de nuevos medicamentos. *El Farmacético*. Retrieved from Centro de informação do medicamento
- Mol, L., Koopman, M., Ottevanger, P. B., & Punt, C. J. a. (2010). A prospective monitoring of fatal serious adverse events (SAEs) in a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III trial (CAIRO) in patients with advanced colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21(2), 415–8. doi:10.1093/annonc/mdp330
- New medicines in development. (2007). *innovation.org*. Consultado em 26.10.2013, Disponível em http://www.innovation.org/index.cfm/FutureofInnovation/NewMedicinesinDevelopment/New_Medicines_in_Development
- Orphan medicinal products. (2010). *Europa, summaries of EU legislation*. Consultado em 10.09.2013, Disponível em http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/121167_en.htm
- Orphan medicinal products. (2013). *European Commission*. Disponível em http://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines/index_en.htm

- Osswald, W. (2010). Problemas éticos da investigação clínica. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 2(18), 37–41. Retrieved from Centro de informação do medicamento
- Ottiglio, M. (2013). *IFPMA Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. Geneva. Disponível em http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Events/Statements/IFPMA_Statement_13_2__NCD_GAP__FINAL.pdf
- Our mission & vision. (2013). *Medicines for Malaria Venture*. Consultado em 21.10.2013, Disponível em <http://www.mmv.org/>
- Overview of the CRO Market*. (2010) (pp. 3–5). Disponível em <http://www.mergers-alliance.com/uploads/news/d55731de580bc247c249c4bae32e607e.pdf>
- Patrick, G. (2009a). Drug discovery: finding a lead. In OXFORD (Ed.), *An Introduction to Medical Chemistry* (Fourth Edi., p. 194). New York.
- Patrick, G. (2009b). Getting the drug to market. In *An Introduction to Medical Chemistry* (4th editio., pp. 268–271). New York: Oxford University Press.
- PhRMA Asma. (2012). *Biopharmaceutical research companies are studying more than 70 medicines for asthma* (p. 1). Washington. Disponível em http://www.innovation.org/documents/File/2012_Asthma.pdf
- PhRMA Cancer. (2012). *More than 900 medicines and vaccines in clinical testing offer new hope in the fight against cancer* (pp. 1–2). Washington. Disponível em [http://www.innovation.org/documents/phrmamedicinesindevelopmentcancer2012\(3\).pdf](http://www.innovation.org/documents/phrmamedicinesindevelopmentcancer2012(3).pdf)
- PhRMA Diabetes. (2012). *Biopharmaceutical research companies are developing more than 220 medicines to treat diabetes and related conditions*, 1. Disponível em [http://www.innovation.org/documents/PhRMA Diabetes Report 2012.pdf](http://www.innovation.org/documents/PhRMA_Diabetes_Report_2012.pdf)
- PhRMA DPOC. (2012). *More than 50 medicines in pipeline for third leading cause of death in the united stats* (p. 1). Disponível em [http://www.innovation.org/documents/COPD 2012.pdf](http://www.innovation.org/documents/COPD_2012.pdf)
- PhRMA Neurological Disorders. (2013). *Pharmaceutical companies research and developing nearly 450 medicines for neurological disorders*, 1–5. Disponível em <http://www.innovation.org/documents/MedicinesInDevelopmentNeurologicalDisorders2013.pdf>
- Pieroni, J., Capanema, L., Reis, C., Souza, J., & Silva, L. (2009). Terceirização da P&D de Medicamentos: Panorama do Setor de Testes Pré-Clínicos no Brasil. *BNDES*, 131–158. Disponível em http://www.funcex.org.br/material/REDEMERCOSUL_BIBLIOGRAFIA/biblioteca/ESTUDOS_BRASIL/BRA_179.pdf

- Pontes, F. (s.d.). Doenças negligenciadas. *Inovação em pauta*, 69–73. Disponível em [http://www.farmacia.ufpa.br/Agenda/doen%C3%A7as negligenciadas II.PDF](http://www.farmacia.ufpa.br/Agenda/doen%C3%A7as%20negligenciadas%20II.PDF)
- Portal Ensaios Clínicos. (2013). Consultado em 04.07.2013, Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/PORTAL_PNEC/ENSAIOS_CLINICO_S_PORTUGAL/GLOSSARIO/GLOSSARIO
- Proença da Cunha, A. (2010). *Farmacognosia e fitoquímica* (3ª Edição., pp. 220–222). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Publicação de Ensaios Clínicos. (2013). *INFARMED*. Consultado em 04.10.2013, Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ENSAIOS_CLINICOS_AUTORI_PORT
- Ramesh, T., Saravanan, D., & Khullar, P. (2011). Regulatory perspective for entering global pharma markets, *43*(09), 15–20. Disponível em http://www.altusformulation.com/images/An_Overview_of_505_j_505_b_1_and_b_2_Patways.pdf
- Rao, V. S., & Srinivas, K. (2011). Modern drug discovery process : An in silico approach. *Journal of Bioinformatics and Sequence Analysis*, *2*(5), 89–94.
- Rocha, A., Alves, R., Castro, R., & Costa, V. (s.d.). História e evolução dos ensaios clínicos.
- Rosa, G., Roha, L., & Furlan, L. (2007). Estudos de expressão gênica utilizando-se microarrays : delineamento , análise , e aplicações na pesquisa zootécnica. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 186–189.
- Ryan, & Sancilio. (2013). Outsourcing excellence in China and India. Consultado em 08.10.2013, Disponível em <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2013/018/?show=all>
- Schmid, J. M. (2006). World Health Organization. *The world health organization announces new standards for registration of all human medical research*. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/en/index.html>
- Schnitzbauer, A., Lamby, P., Mutzbauer, I., Zuelke, C., Schlitt, H., & Geissler, E. (2009). Nul points for EU harmonisation of clinical trial ethical approval procedures. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice*, *15*, 19. Disponível em Centro de Informação do Medicamento
- Schuhmacher, A., Germann, P.-G., Trill, H., & Gassmann, O. (2013). Models for open innovation in the pharmaceutical industry. *Drug discovery today*, *00*(00), 1–5. doi:10.1016/j.drudis.2013.07.013

- Singh, R., & Wang, O. (2013). Clinical Trials in “Emerging Markets”: Regulatory Considerations and Other Factors. *Contemporary clinical trials*. doi:10.1016/j.cct.2013.09.006
- Sofia, A., & Gonçalves, P. (2011). Regulamento Europeu Relativo aos Medicamentos Órfãos: 10 anos de Experiência e Perspectivas Futuras. Disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile669.pdf
- Stirling, C. (2011). *Future Pharma - Five strategies to accelerate the transformation of the pharmaceutical industry by 2020* (p. 40). Disponível em <http://www.kpmg.com/Global/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/future-pharma.pdf>
- The 17 neglected tropical diseases. (2013). *World Health Organization*. Consultado em 23.08.2013, Disponível em http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/
- US government response to global neglected tropical diseases, the. (2012). *The Henry J. Kaiser Family Foundation*. Disponível em <http://kaiserfamilyfoundation.files.wordpress.com/2013/01/7938-03.pdf>
- Veloso, A. (2009). História. *Comissão de Ética para Investigação Clínica*. Disponível em http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/HISTORIA/Microsoft Word - Para compreender a situa%E7%E3o actual dos medicamentos destinados a uso humano.pdf
- Welcome to the ICH official website. (2013). *International Conference on Harmonisation*. Consultado em 26.10.2013, Disponível em <http://www.ich.org/>
- What we do. (2013). *European Medicines Agency*. Consultado em 01.10.2013, Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42#
- Which diseases are considered Neglected Tropical Diseases. (2011). *Centers for Disease Control and Prevention*. Disponível em <http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/diseases/index.html#map>